

ÉTUDE DE L'HYDROXYPROLINURIE DANS LES OSTÉOPATHIES

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

PIERRE KOCHER

DE

WORBEN (Berne)

THÈSE N° 2992

1965

PARIS
EXPANSION
— ÉDITEUR —

1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545903_0041

ÉTUDE DE L'HYDROXYPROLINURIE DANS LES OSTÉOPATHIES

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

PIERRE KOCHER

DE

WORBEN (Berne)

THÈSE N° 2992

PARIS
EXPANSION
— ÉDITEUR —

1966

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Eric MARTIN, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 6 septembre 1965.

Le doyen :

Pr Jean-Jacques MOZER.

Thèse n° 2992.



TRAITE DE L'HYDROXYPROLINE DANS LES OSTIOPATHIES

A MA FEMME

A MON FILS ALAIN

ÉTUDE DE L'HYDROXYPROLINURIE DANS LES OSTÉOPATHIES

P. KOCHER

INTRODUCTION

LE collagène qui représente chez l'homme près du tiers des protéines et environ 5 % du poids de l'organisme (35) est caractérisé chimiquement par sa teneur élevée en hydroxyproline (= hypro), un acide aminé qu'on ne retrouve ailleurs que dans l'élastine.

On a longtemps considéré le collagène comme une matière inerte, une sorte de ciment intercellulaire sans intérêt biologique et aujourd'hui encore le métabolisme de cette substance est mal connu.

La découverte dans l'urine humaine de peptides contenant de l'hydroxyproline (= hypropeptides) (80, 44, 58, 30, 45) a donné l'idée de mesurer l'excrétion de ces substances chez des patients souffrant d'une affection intéressant le collagène. Les premiers, Ziff et coll. (86) ont étudié l'élimination urinaire de ces hypropeptides chez des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde ou d'une autre « maladie du collagène », mais les résultats obtenus n'ont pas montré de différence significative par rapport à des sujets normaux. En 1958, Sjoerdsma et coll. (68) mesurent l'hydroxyprolinurie dans plusieurs cas d'arachnodactylie (= syndrome de Marfan) et trouvent le plus souvent des valeurs anormalement élevées.

Depuis 1962, avec la mise au point de techniques de dosage à la fois plus simples et plus précises (48, 60), les travaux sur l'hydroxyproline urinaire se multiplient, mais l'intérêt se porte maintenant sur les maladies osseuses plutôt que sur les affections diffuses du tissu conjonctif, car le squelette renferme plus de la moitié du collagène de l'organisme (35). On a trouvé jusqu'à maintenant une augmentation de l'excrétion urinaire de l'hydroxyproline dans la maladie de Paget (9, 6), l'hyperparathyroïdisme avec lésions osseuses (34, 35, 36, 9), l'acromégalie (22, 6, 9), les tumeurs osseuses métastatiques (66, 36, 59), l'hyperthyroïdie (6, 9, 32, 36).

Dans ce travail, nous avons voulu démontrer l'utilité du dosage de l'hydroxyproline urinaire pour apprécier la nature et l'évolutivité de certaines ostéopathies, en utilisant une nouvelle méthode de dosage relativement simple. D'autre part, en reprenant toutes les publications dont nous avons eu connaissance traitant de ce sujet nous avons tenté d'en faire une synthèse et d'en dégager

les éléments qui permettent de tirer quelques conclusions sur la signification réelle de l'hydroxyprolinurie.

TECHNIQUES ET MÉTHODES

1) CHOIX DES SUJETS.

Les sujets étudiés ont été choisis en ce qui concerne les cas pathologiques parmi un grand nombre de patients pour la plupart hospitalisés, présentant une affection osseuse ou endocrinienne bien définie et bien étudiée du point de vue clinique, biologique et radiologique. Dans un grand nombre de cas, ces investigations ont été complétées par une biopsie osseuse de la crête iliaque.

Vu la nécessité d'une récolte soignée des urines de 24 heures, nous avons dû écarter tous les sujets présentant une incontinence vésicale ou une rétention urinaire, ainsi que les patients dont l'état mental rendait illusoire toute collaboration. En aucun cas, nous n'avons accepté de laisser une sonde vésicale à demeure, en raison des grands risques d'infection urinaire que comporte cette manœuvre. Les 26 sujets en bonne santé chez lesquels nous avons déterminé les valeurs normales de l'hydroxyprolinurie ont été recrutés parmi le personnel de l'hôpital de la Chaux-de-Fonds : médecins, pharmaciens, infirmières, laborantines.

2) RÉGIME ALIMENTAIRE.

L'importance d'un régime limitant l'apport exogène de collagène et de gélatine a été soulignée par tous les auteurs qui ont étudié l'influence de l'alimentation sur l'excrétion urinaire d'hydroxyproline (86, 61, 45). Il semble cependant qu'avec un régime normal, l'hydroxyprolinurie n'est que peu augmentée et de façon non significative par rapport à l'excrétion mesurée sous régime complètement dépourvu d'hydroxyproline : chez un sujet observé par Ziff (86), l'excrétion d'hypro passe de 26,2 à 31,5 mg/24 h. lorsqu'on ajoute au régime de la viande en grande quantité ; dans un cas de Benoit et coll. (6), cette excrétion qui est de 38,3 mg/24 h. sous régime s'élève à 44,2 mg si on lève toute restriction alimentaire.

L'administration de 28 g de gélatine par jour augmente l'hydroxyprolinurie de 4 à 5 x, mais il s'agit là d'une quantité énorme, comparée avec les 2 ou 3 g de collagène fournis par un steak de moyenne grandeur.

Cependant, la plupart des auteurs qui ont étudié l'hydroxyprolinurie ont soumis leurs sujets à une diète pauvre en collagène, telle celle proposée par Ziff (86), qui supprime la viande, le poisson et la gélatine et qui apporte environ 2.000 calories, 220 à 250 g de glucides, 90 g de lipides et 70 g de protéines sous forme de fromage, de lait, de légumes, de fruits ou même d'œufs. Ce régime contient moins de 100 mg d'hydroxyproline.

Nous avons également imposé à nos patients et aux sujets normaux un régime pauvre en hydroxyproline, qui pouvait être soit une diète type Ziff, soit un régime pauvre en collagène et contenant en plus une quantité fixe de calcium

TABLEAU I. — Régime « calcium-hydroxyproline ».

Régime pauvre en calcium et en hydroxyproline fixe en calcium et en phosphore.

Petit déjeuner :		Ca	P
Pain mi-blanc	100 g	22 mg	96 mg
Beurre	20 g	3 mg	3 mg
Confiture	30 g	4 mg	4 mg
Midi :			
Viande (bœuf, veau)	100 g	10 mg	180 mg
Légumes :			
tomates fraîches	100 g	11 mg	27 mg
ou concombres	100 g	10 mg	21 mg
ou asperges en boîte	100 g	20 mg	34 mg
ou salade (pommée)	50 g	11 mg	13 mg
Pommes de terre	150 g	21 mg	78 mg
Fruits :			
Pommes	150 g	9 mg	15 mg
ou bananes	100 g	8 mg	28 mg
ou melon	150 g	10 mg	18 mg
ou pêches fraîches	100 g	8 mg	22 mg
ou abricots en boîte	100 g	10 mg	15 mg
Soir :			
Œuf	1 p.	27 mg	105 mg
Pâtes	100 g	24 mg	156 mg
Beurre	20 g	3 mg	3 mg
Fruits :			
Comme au repas de midi.			

N.B. — Le poids des aliments s'entend pour les **aliments non cuits**.

- On peut cuire à l'huile ou à la graisse végétales.
 - Boissons :
 - Autorisées : café noir, thé (sucrés à volonté).
 - A exclure : lait, bière, vins, eaux minérales.
 - Condiments :
 - Autorisés : sel, poivre, épices.
 - A exclure : fromage râpé, extraits de viande, **gélatine**.
- Ce régime comprend approximativement :
- 1.500 calories
 - 150 mg de calcium
 - 700 mg de phosphore
 - 50 mg de protéines
 - 2 g de collagène = 250 mg d'hydroxyproline.

(150 mg par jour), que nous avons composé pour permettre le dosage simultané de l'hydroxyproline et du calcium urinaires (tableau I). Le plus souvent, le régime était suivi pendant 4 jours et commençait 24 heures au moins avant le début de la récolte des urines.

3) RÉCOLTE DES URINES.

Pendant 3 jours, alors que le sujet est sous régime pauvre en hydroxyproline, on récolte soigneusement les urines par périodes de 24 heures de 0800 à 0800 le lendemain. Entre chaque miction, le flacon collecteur est entreposé au frais, si possible à + 4° C. A la fin de la récolte, on prélève, après avoir rendu le mélange homogène, un échantillon de 50 cc environ qui est congelé jusqu'au moment du dosage.

La récolte des urines pendant 3 jours consécutifs permet de tenir compte d'une certaine variabilité de l'excrétion urinaire d'hydroxyproline d'un jour à l'autre.

4) TECHNIQUE DE DOSAGE.

La plupart des méthodes de dosage de l'hydroxyproline sont basées soit sur la réaction que donne cet acide aminé en présence de ninhydrine (77, 65), soit sur sa transformation en pyrrole et la production d'un chromophore avec la p-diméthylaminobenzaldéhyde. Seule cette dernière réaction est spécifique, mais elle nécessite deux phases : l'oxydation de l'hydroxyproline en pyrrole, puis la production de la substance colorée qui est dosée par spectrophotométrie (82, 52, 70, 48, 60, 4). La technique de dosage utilisée pour ce travail, mise au point par Vuille (78), est un compromis entre deux méthodes : celle de Prokop et Udenfriend (60) et celle de Bekhor et Bavetta (4).

La forme libre de l'hydroxyproline urinaire qui représente moins de 5 % de l'excrétion totale semble ne pas avoir de signification particulière (45), de sorte que nous avons renoncé à doser séparément cette fraction, nous contentant de la mesure de l'excrétion d'hydroxyproline totale effectuée après hydrolyse des hypropeptides.

Les stades successifs de cette méthode peuvent schématiquement se décomposer de la façon suivante :

a) hydrolyse acide des hypropeptides urinaires en milieu chlorhydrique à l'autoclave (120° C pendant 3 h.) ;

b) traitement au charbon actif pour éloigner les chromogènes perturbateurs de la réaction ;

c) décarboxylation de l'hydroxyproline par un peroxyde en milieu alcalin, catalysée par un composé cuivrique ;

d) estimation photométrique du pyrrole formé lors de la réaction précédente lié à la p-diméthylaminobenzaldéhyde en milieu sulfurique. Suivant la quantité d'acide aminé dans l'échantillon, le rendement en pyrrole de l'oxydation peut varier. Pour tenir compte de ce phénomène, on introduit pour chaque dosage deux standards en ajoutant à l'échantillon à doser 30 et 60 mg/l d'hydroxyproline ; on obtient ainsi pour chaque urine 3 valeurs : X, X + 30 mg/l, X + 60 mg/l. Les différences entre les 3 lectures photométriques permettent ainsi d'adapter à chaque dosage un étalonnage individuel.

Cette méthode a le grand avantage d'être rapide, mais elle est relativement peu précise avec une marge d'erreur de l'ordre de 10 %. Nous la considérons cependant comme suffisante pour l'utilisation en clinique où d'autres facteurs, tels la récolte des urines de 24 heures et la variabilité de l'excrétion d'un jour à l'autre, rendent déjà illusoire toute tentative de mesure exacte de l'élimination urinaire quotidienne de n'importe quelle substance. Par contre, sa rapidité d'exécution et sa relative simplicité permettent de l'utiliser comme une méthode de routine.

Les points suivants ont été vérifiés :

a) de l'hydroxyproline libre introduite avant hydrolyse se retrouve quantitativement après cette opération ;

b) la proline et le tryptophane n'interfèrent pas dans le dosage aux taux où on les trouve dans l'urine ;

c) le traitement par le charbon actif ne retient pas d'hydroxyproline.

RÉSULTATS

1) VALEURS NORMALES (tableau II).

Nous avons mesuré l'excrétion urinaire d'hydroxyproline chez 26 sujets adultes normaux des deux sexes, âgés de 19 à 52 ans et chez 11 patients de 31 à 69 ans souffrant d'affections ne touchant ni le squelette, ni le tissu conjonctif de façon importante. Parmi ces 11 patients, il y avait :

- dystonie neuro-végétative : 2 cas ;
- dépression psychotique : 1 cas ;
- tuberculose pulmonaire et uro-génitale : 1 cas ;
- infiltrat pulmonaire viral : 1 cas ;
- bronchite chronique : 1 cas ;
- hépatite chronique avec arthrite purulente du genou : 1 cas ;
- éthyisme chronique sans cirrhose : 1 cas ;
- colite muco-membraneuse : 1 cas ;
- spondylarthrose : 1 cas ;
- tétanie normocalcémique idiopathique : 1 cas.

Dans le premier groupe de sujets normaux, l'excrétion quotidienne d'hydroxyproline oscille entre 13 et 27 mg/24 h., avec une valeur moyenne de 23 mg/24 h. Dans le second groupe de patients sans atteinte notable du collagène, les valeurs obtenues s'échelonnent entre 11 et 38 mg/24 h. avec une moyenne de 24 mg/24 h.

TABLEAU II. — Valeurs normales de l'hydroxyprolinurie chez l'adulte.

Auteurs	Nombre de cas (Age)	Moy. mg/24 h	Extrêmes mg/24 h	Méthode
Cas personnels	Normaux : 26 (19-52 ans) Divers : 11 (31-69 ans)	23 24	13 -37 11 -38	Vuille.
Ziff et coll., 1956 (86)	Normaux : 8 (22-74 ans) Divers : 16	21,8 21,1	14,9-33,0 11,3-37,1	Wiss.
Sjoerdsma et coll., 1958 (68)	Normaux : 12 (18-25 ans) Divers : 38 (20-77 ans)	25,1 22,9	14,0-38,7 11,8-42,5	Wiss modif.
Jasin et coll., 1962 (22)	Normaux : 12 Divers : 11	37,9 34,7		Prockop et Udenfriend.
Rubegni et coll., 1962 (37)	Normaux : 48 (20-77 ans)	31,5	17 -70	Neuman-Logan modif.
Klein et coll., 1962 (34)	Normaux : 20 (24-44 ans)	27,6	18,6-36,1	Neuman-Logan modif.
Dull-Hennemann, 1963 (9)	Normaux : 7 (20-68 ans) Divers : 13		8 -40 8 -37	Prockop et Udenfriend.
Benoit et coll., 1963 (6)	Normaux : 23 12 hommes (19-44 ans) 11 femmes	38,3 27,0	15 -60 10 -47	Prockop et Udenfriend.
Kivirikko et coll., 1964 (32)	Divers : 11 (17-51 ans)	29,1	18,8-40,9	Prockop et Udenfriend.
Platt et coll., 1964 (59)	Normaux : 8 Divers : 19	21	9 -28 4 -37	Prockop et Udenfriend.

Normaux : sujets indemnes de toute affection.

Divers : sujets atteints d'une affection ne touchant ni le squelette, ni le collagène de façon notable.

Comme le montre le tableau II, ces valeurs sont tout à fait superposables aux résultats des autres auteurs qui ont utilisé des méthodes de dosage différentes.

On peut admettre que dans les conditions normales, l'excrétion urinaire d'hydroxyproline ne dépasse pas chez l'adulte 40 mg/24 h. Parmi les 140 sujets normaux retrouvés dans la littérature, seuls 6 d'entre eux excrètent

plus de 40 mg : 4 cas de Rubegni (37) et 2 cas de Benoit (6).

Chez l'enfant, les valeurs obtenues sont constamment plus élevées si on rapporte l'excrétion au poids ou à la surface cutanée (86, 22, 37, 9).

On n'observe pas de différences dans l'excrétion quotidienne d'hydroxyproline entre les deux sexes (6).

TABLEAU III. — Hydroxyprolinurie dans la Maladie de Paget.
Cas personnels

Nom	Age	Sexe	Extension des lésions	Ca sg mg %	Ca urin. mg/j.	Phosphat. alc. sg. µ Ez/l.	Hypro. urin. mg/j.
A.B.	1892	♂	Crâne. Humérus droit. Tibia droit. Fémur droit.	8,8	178	323	690
R.A.	1905	♂	Bassin. Colonne lombaire. Fémur (ext. sup.) ddc. Tibia ddc.	—	—	56	229
E.G.	1885	♂	Crâne. Bassin. Colonne dorsale. Colonne lombaire.	9,0	38	122	227
A.W.	1880	♀	Vertèbre L2. Ext. inf. fémur droit.	9,7	—	76	196
G.B.	1894	♀	Aile iliaque droite.	11,1	267	19,6	100
J.B.	1878	♀	Bassin.	10,2	206	31,4	90

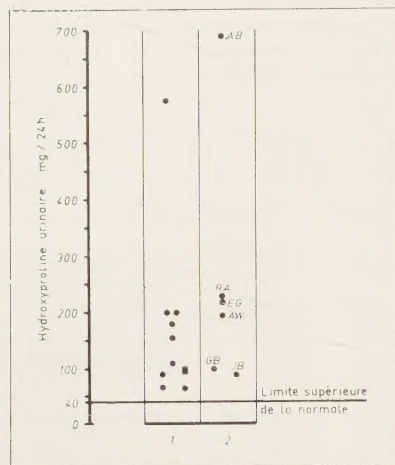


Fig. 1. — Excrétion urinaire d'hydroxyproline dans la maladie de Paget

1. Cas rapportés dans la littérature :
 - DULL et coll. (9) : 9 cas.
 - BENOIT et coll. (6) : 1 cas.
2. Cas personnels.

2) MALADIE DE PAGET (tableau III et fig. 1).

D'après notre expérience et les données de la littérature (6, 9), c'est dans la maladie de Paget que l'on trouve le plus constamment une hyperhydroxyprolinurie qui peut atteindre des valeurs très élevées atteignant dans certains cas 10 ou même 20 fois la normale.

Notre matériel comprend 6 cas de Paget (3 hommes

et 3 femmes) qui présentent tous une excrétion urinaire d'hydroxyproline anormalement élevée, dont les valeurs s'échelonnent entre 90 et 690 mg/24 h. avec une moyenne de 253 mg/24 h.

Les 9 cas décrits par Dull et Hennemann (9) excrètent des quantités comparables entre 67 et 575 mg/24 h. avec une valeur moyenne de 184 mg/24 h.

Le cas de Benoit (6) élimine aussi trop d'hydroxyproline dans ses urines : 94 mg/24 h.

Il n'existe pas de parallélisme entre l'étendue de la maladie et l'importance de l'hydroxyprolinurie, ni entre cette dernière et le paramètre classique du Paget, le taux sanguin de la phosphatase alcaline. L'exemple-type à cet égard est le cas G. B..., une femme de 71 ans qui présente une maladie de Paget certaine, confirmée par biopsie, localisée à l'aile iliaque droite. Chez cette patiente, le taux sérique de la phosphatase alcaline est normal à 19,6 μ Ez/l (*), alors que l'hydroxyprolinurie est à 100 mg/24 h. Il faut aussi relever dans ce cas la prépondérance des phénomènes ostéolytiques qui se manifestent biologiquement par une hypercalciurie et une calcémie à la limite supérieure de la normale.

3) OSTÉOPOROSE SIMPLE (tableau IV et fig. 2).

Parmi un grand nombre de patients, pour la plupart âgés, présentant une atrophie osseuse diffuse, nous avons retenu 16 cas dans lesquels le diagnostic d'ostéoporose simple diffuse nous semble certain. Notre choix a été basé sur des critères *radiologiques* (décalkification osseuse

(*) La phosphatasémie alcaline est exprimée en unités internationales (valeurs normales : 17 à 50 μ Ez/l). (Pour les conversions à partir des autres unités : cf. *Helv. med. Acta*, 1963, 30, 45).

TABLEAU IV. — Hydroxyprolinurie dans l'ostéoporose.
Cas personnels

Nom	Âge	Sexe	Diagnostic clinique	Diagnostic anatomique	Ca sg. mg %	Ca urin. mg/l.	Phosphat. alc. sg. μ Ez/l.	Hydro. urin. mg/l.
W.N.	1887	♀	O.P. sénile.	—	8,9	133	58	29
C.G.	1916	♀	O.P. post-ménop.	O.P. marquée.	—	118	—	25
J.G.	1897	♂	O.P. sénile.	O.P. modérée.	9,5	57	75	23
A.M.	1897	♀	Corticother.	O.P. marquée.	10,5	118	12	22,5
A.G.	1914	♂	Immob. prolong.	O.P. modérée.	9,3	145	37	21
E.H.	1888	♂	O.P. sénile.	O.P. modérée.	9,7	87	28	20
A.S.	1887	♀	O.P. sénile.	—	9,3	24	61	20
O.K.	1913	♀	Castration.	O.P. discrète.	10,4	272	44	20
A.C.	1900	♀	O.P. post-ménop.	—	—	130	—	17
M.B.	1876	♀	O.P. sénile.	—	10,3	77	52	16
G.D.	1890	♂	Corticother.	—	8,7	79	33	16
R.V.	1901	♀	O.P. post-ménop.	—	9,9	137	43	14
A.R.	1900	♀	O.P. post-ménop.	O.P. discrète.	9,2	34	15	13
A.S.	1926	♀	Immob. prolong.	—	9,3	64	20	13
I.M.	1877	♀	O.P. sénile.	—	9,4	77	55	10
A.T.	1906	♀	Corticother.	—	10,0	172	41	9

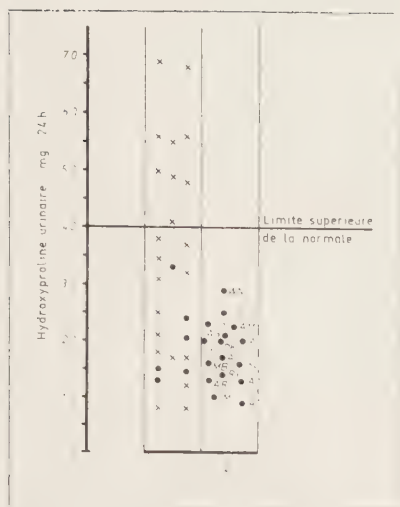


FIG. 2 — Excrétion urinaire d'hydroxyproline dans l'ostéoporose.

1. Cas rapportés dans la littérature :
 - KLEIN et coll. (36) : 6 cas.
 - × LENZI et coll. (37) : 22 cas.
2. Cas personnels.

diffuse à prédominance vertébro-pelvienne, absence de lignes de Looser qui signent l'ostéomalacie, atteinte préférentielle des trabécules horizontales au niveau des vertèbres lombaires), *biologiques* (calcémie et phosphorémie normales, taux sérique de la phosphatase alcaline non augmenté, absence de syndrome endocrinien tel une hyperthyroïdie ou une acromégalie connues pour s'accompagner d'une hyperhydroxyprolinurie) et enfin *histologiques* dans les cas où une biopsie de la crête iliaque a été pratiquée (raréfaction et amincissement des trabécules osseuses, absence de bords ostéoides ou de lésions d'ostéite fibreuse). Nous avons ainsi essayé d'éliminer tous les cas d'atrophie osseuse relevant d'une ostéomalacie (simple ou associée à l'ostéoporose), d'une acromégalie, d'une hyperthyroïdie ou d'un hyperparathyroïdisme primaire.

De ces 16 cas d'ostéoporose, 6 sont des formes idiopathiques « séniles », 4 pourraient être qualifiées d'ostéoporose post-ménopausique, 1 cas a été observé chez une femme de 51 ans, 5 ans après une castration chirurgicale, 3 ont été mis en rapport avec une corticothérapie prolongée et 2 avec une immobilisation de plusieurs mois.

Un de ces patients (J. G...) qui présente par ailleurs un tableau tout à fait classique d'ostéoporose « sénile », confirmé par une biopsie de la crête iliaque, se caractérisait au moment de notre examen par un taux trop élevé de phosphatase alcaline (75 μ Ez/l), que nous avons mis en relation avec une fracture-tassement récente d'une vertèbre lombaire. Ce taux de phosphatase alcaline s'est d'ailleurs normalisé ultérieurement.

Comme on s'en rend compte d'après le tableau IV, la calciurie mesurée dans les mêmes conditions (sous régime fixe en calcium durant 3 jours consécutifs) varie beaucoup d'un cas à l'autre, ce qui témoigne peut-être en faveur de plusieurs mécanismes pathogéniques dans

le déclenchement de l'ostéoporose. Cependant, nous n'attachons que peu d'importance à la mesure de la calciurie dans l'ostéoporose simple telle que nous l'avons faite, car pour avoir un reflet plus valable du métabolisme calcique dans cette affection, il faudrait également tenir compte des pertes fécales et sudorales de calcium et prolonger cette étude du bilan calcique pendant plusieurs semaines ou mêmes plusieurs mois.

De ces 16 cas d'ostéoporose, aucun n'excrète plus de 40 mg/24 h. d'hydroxyproline dans ses urines. Les valeurs obtenues s'échelonnent entre 9 et 29 mg/24 h., avec une moyenne de 18 mg/24 h. Cette valeur est nettement inférieure à l'excrétion moyenne des sujets de contrôle qui est de 23 mg pour les sujets normaux et de 24 mg pour les patients sans atteinte notable du squelette ou du collagène. Il faut cependant tenir compte dans cette appréciation de la moyenne d'âge de ces sujets qui est beaucoup plus élevée chez les ostéoporotiques (65 ans 7 mois) que dans le groupe témoin (35 ans 10 mois) ; or on sait que l'excrétion urinaire d'hydroxyproline a tendance à diminuer avec l'âge (37), Klein dans son travail sur les corrélations entre l'hydroxyprolinurie, le taux sérique de la phosphatase alcaline et le turn-over calcique (36) étudie l'excrétion urinaire d'hydro chez 6 patients atteints d'ostéoporose : dans les 6 cas cette excrétion est normale 20,5 mg/24 h., 12,9 mg/24 h., 15 mg/24 h., 33 mg/24 h., 14,5 mg/24 h. et 24 mg/24 h., ce qui représente une moyenne de 19,9 mg/24 h. Ces résultats sont donc tout à fait comparables à ceux que nous avons obtenus dans notre série de 16 cas.

Lenzi et coll. (37) ont aussi étudié l'hydroxyprolinurie chez 22 sujets présentant une ostéoporose ; ils trouvent des valeurs très variables s'échelonnant entre 8 et 68 mg/24 h. avec une moyenne de 36 mg/24 h. Ces divergences s'expliquent peut-être par l'utilisation d'autres critères que les nôtres pour poser le diagnostic d'ostéoporose et il est possible que le groupe étudié par Lenzi soit en fait disparate, renfermant en plus des cas d'ostéoporose simple, d'autres ostéopathies atrophiques, telles l'ostéomalacie.

4) OSTÉOPATHIES DANS LES SYNDROMES DE MALABSORPTION INTESTINALE.

Nous n'avons trouvé parmi nos patients, aucun cas certain d'ostéomalacie pure et chez les 4 sujets étudiés présentant une atrophie osseuse radiologique associée à un syndrome de malabsorption intestinale, l'ostéopathie ressemble sous certains aspects, davantage à une ostéoporose qu'à une ostéomalacie.

Ces 4 cas nous paraissent suffisamment intéressants pour les exposer brièvement (voir tableau V).

Cas 1. — E... A., ♂, 38 ans. Depuis l'âge de 2 ans, plusieurs séjours hospitaliers pour un rachitisme consécutif à une cœliakie, qui persiste à l'âge adulte avec selles molles et abondantes. Surtout en hiver, contractures douloureuses des extrémités. Pas de douleurs osseuses. En juin 1964, nouveau séjour à l'hôpital, motivé par une diathèse hémorragique sur hypoprothrombinémie extrême.

Au status : patient présentant un retard staturo-pondéral important, amaigri, hyperpigmenté. Séquelles de rachitisme.

TABLEAU V. — **Hydroxyprolinurie dans les ostéopathies par malabsorption.**
Cas personnels

Cas	E.A. 38 ans ♂	M.R. 59 ans ♀	D.B. 50 ans ♂	P.C. 50 ans ♂
Diagnostic	Mal. coeliaque.	Fistule gastro-colique.	Anastomose gastro-iléale.	Stéatorrhée d'origine indéterminée.
Aspect radiologique	Atrophie oss. diffuse marquée.	Atrophie oss. modérée.	Atrophie oss. modérée.	Atrophie oss. marquée avec fractures pathol. (côtes, acromion).
Histologie	O.P. discrète bords ostéoides +, activité endostale +.	O.P. discrète pas de remaniement.	—	O.P. modérée, sans remaniements.
Calc. sg. (mg %)	7,1	7,9	9,4	8,8
P. sg. (mg %)	2,5	3,2	3,3	2,5
Phosphat. alc. sg. (μ Ez/l)	75	20	42	100
Calc. urin. (mg/24 h) ...	43	8	108	66
Hypro. urin. (mg/24 h) ..	59	20,5	36	63

Radiologiquement atrophie osseuse importante diffuse, sans fractures, ni lignes de Looser. Laboratoire : stéatorrhée, trouble de l'absorption du xylose, calcium sanguin à 7,1, phosphore à 2,5, phosphatase alcaline à 75 μ Ez/l, calciurie à 43 mg/24 h., **hydroxyprolinurie augmentée à 59 mg/24 h.** La biopsie osseuse montre une discrète ostéoporose avec assez nombreux bords ostéoides minces et par endroits une activité endostale un peu trop marquée.

Cas 2. — M... R., ♀, 59 ans. A 35 ans, gastrectomie pour ulcère bénin. Depuis un an, amaigrissement de 6 kilos avec vomissements. Selles d'aspect normal. Pas de douleurs osseuses. Hospitalisée en octobre 1964. Radiologiquement, atrophie osseuse modérée sans lignes de Looser et sans fractures. Du point de vue laboratoire : diminution de l'absorption du xylose, calcium sanguin à 7,9, phosphorémie à 3,2, phosphatase alcaline 8 mg/24 h. L'excrétion urinaire d'hydroxyproline est normale à 20,5 mg/24 h. Le transit baryté, confirmé par une laparostomie a montré l'existence d'une fistule gastro-colique. Biopsie de la crête iliaque : ostéoporose discrète, sans remaniements.

Cas 3. — D... B., ♂, 50 ans. En 1963, gastrectomie aux 2/3 pour ulcère. Dans les suites opératoires s'installe un syndrome de malabsorption entraînant un amaigrissement considérable de 30 kilos en l'espace de quelques mois. Hospitalisation en juin 1964 : stéatorrhée importante avec diminution de l'absorption du xylose. Pas de douleurs osseuses spontanées ou provoquées. Calcémie normale à 9,4, phosphore sanguin à 3,3, phosphatase alcaline normale à 42 μ Ez/l, calciurie normale à 108 mg/24 h., **hydroxyprolinurie normale à 36 mg/24 h.** Radiologiquement, atrophie osseuse modérée. Pas de biopsie osseuse. Le transit baryté a montré que l'anastomose lors de la gastrectomie avait été faite non pas avec la première anse jéjunale, mais avec une des dernières anses iléales.

Cas 4. — P... C., ♂, 50 ans. En 1943, gastrectomie pour ulcère perforé. Opération suivie de diarrhées, puis de douleurs osseuses. Hospitalisation en avril 1964 pour état cachectique et recrudescence des douleurs osseuses provoquée par des fractures pathologiques de l'acromion gauche et de plusieurs côtes des deux côtés. Radiologiquement, on constate en plus des fractures récentes, une atrophie osseuse marquée. La biopsie osseuse montre une ostéoporose modérée sans bords ostéoides, ni remaniement. Laboratoire : calcémie à 8,8, phosphore sérique à 2,5, phosphatase alcaline nettement augmentée à 100 μ Ez/l, calciurie à 66 mg/24 h., **hydroxyprolinurie trop élevée à 63 mg/24 h.** La cause du syndrome de malabsorption n'a pas pu être décelée.

Ainsi, de ces 4 patients, 2 seulement présentent une hyperhydroxyprolinurie, mais il faut relever que ces 2 sujets sont ceux qui cliniquement se rapprochent le plus du tableau de l'ostéomalacie : hypocalcémie (peu nette

il est vrai chez P.C.), hypophosphorémie, taux élevé de la phosphatase alcaline sérique. Il existe d'ailleurs un parallélisme assez net entre l'hydroxyprolinurie et la phosphatasémie alcaline dans ces 4 cas.

5) OSTÉOPATHIES DES AFFECTIONS RÉNALES CHRONIQUES.

L'étude de l'hydroxyprolinurie dans les ostéopathies rénales se heurte à un obstacle majeur : la diminution de la clearance des hypropeptides lors d'insuffisance rénale glomérulaire (62). Pour cette raison, nous avons délibérément laissé de côté tous les cas présentant une azotémie marquée, quelle que soit la nature de la néphropathie, pour retenir 7 patients chez lesquels on trouve une atrophie osseuse radiologique associée à une pyélonéphrite chronique sans qu'il y ait de diminution très importante de la clearance glomérulaire (tableau VI).

Les valeurs de l'hydroxyprolinurie obtenues dans ces 7 cas s'échelonnent entre 14,5 et 50 mg/24 h. Seuls 2 patients ont une excrétion anormalement élevée qui dépasse 40 mg/24 h., mais compte tenu de la diminution de la clearance glomérulaire dans ces cas, on peut admettre que 3 ou même 4 patients présentent une hyperhydroxyprolinurie. Il est intéressant de noter que les valeurs pathologiques se rencontrent chez les sujets qui, histologiquement, montrent également des signes de remaniement osseux.

Vu l'insuffisance rénale, il est cependant impossible de comparer les résultats obtenus dans cette petite série de sujets avec ceux trouvés chez des patients présentant des lésions osseuses comparables, mais sans insuffisance rénale.

6) MALADIE DE LOBSTEIN (OSTÉOPSATHYROSE).

Notre matériel d'ostéopathies comprenait 2 cas de maladie de Lobstein typique avec fractures pathologiques multiples dès l'enfance, sclérotiques bleues et sur-

TABLEAU VI. — Hydroxyprolinurie dans 7 cas de pyélonéphrite chronique.
Cas personnels

Nom	Age	Sexe	Urée mg %	Clear. créatinine cc/min	Biopsie osseuse	Ca sg. mg %	P sg. mg %	Phosphat. alc. sg. μEz/l	Ca urin. mg/j.	Hydro. urin. mg/j.
Y.B.	1912	♀	68	31	Transf. endostale trop active.	8,2	4,2	172	110	50
T.P.	1927	♀	20	45	O.P. avec bords ostéoides. Images d'oncose.	9,6	2,3	50	110	42
G.C.	1901	♂	27	73 (*)	O.P. modérée.	9,2	3,4	82	100	36
M.M.	1909	♀	60	23 (*)	O.P. avec petits bords ostéoi- des.	8,2	4,0	52	86	33
M.R.	1913	♀	31	55	Os normal.	9,9	4,3	33	138	25
A.A.	1896	♀	61	18	O.P. modérée.	10,2	4,8	37	28	23
I.K.	1897	♀	65	—	Os normal.	9,5	4,5	52	47	14,5

(*) Mesure de la clearance au thiosulfate.

dité par otosclérose. Chez ces deux patients, l'excrétion urinaire d'hydroxyproline est normale, de même que la calciurie et le taux sérique de la phosphatase alcaline.

Cas 1. — M... L.-M., ♀, 36 ans. Plusieurs cas de maladie de Lobstein dans la famille. Depuis l'âge de 16 ans près de 20 fractures suivies de déformation des membres inférieurs avec angulations et raccourcissement. Sclérotiques bleues. Début de surdité par otosclérose depuis 1-2 ans. Calcémie à 9,2 mg/%, phosphorémie à 3,4 mg/%, phosphatase alcaline plutôt basse à 13 μEz/l, calciurie à 159 mg/24 h., hydroxyprolinurie normale à 28 mg/24 h.

Cas 2. — I... M., ♂, 34 ans. Pas de notion familiale. Nombreuses fractures depuis l'âge de 18 mois ayant abouti à un nanisme dysharmonieux par raccourcissement important des membres inférieurs. Sclérotiques bleuâtres, surdité bilatérale par otosclérose. Calcémie à 10,5 mg/%, phosphorémie à 3,6 mg/%, phosphatase alcaline normale à 47 μEz/l, calciurie à 99 mg/24 h., hydroxyprolinurie normale à 23 mg/24 h.

En ce qui concerne l'atteinte osseuse, on peut considérer la maladie de Lobstein comme une variété particulière d'ostéoporose caractérisée par une insuffisance des ostéoblastes, incapables d'élaborer une matrice osseuse adéquate et comme dans les autres cas d'ostéoporose on trouve une excrétion normale d'hydroxyproline.

A notre connaissance, la seule étude de l'hydroxyprolinurie dans la maladie de Lobstein est celle publiée dans le travail de Mitoma et coll. (48), qui rapportent 4 cas chez des enfants. Les valeurs obtenues, entre 14,1 et 41 mg/24 h. (moyenne 31,9 mg/24 h.), sont significativement plus basses que la moyenne de 63,7 mg/24 h. trouvée dans un groupe d'enfants normaux d'âge correspondant.

7) MÉTASTASES OSSEUSES (tableau VII et fig. 3).

L'excrétion urinaire d'hydroxyproline a été mesurée chez 13 patients souffrant d'une tumeur maligne avec localisation osseuse certaine. Une étude parallèle a été faite dans un groupe témoin de 9 sujets également atteints d'une tumeur maligne, mais sans métastases osseuses décelables cliniquement ou radiologiquement.

Dans le premier groupe, la valeur moyenne de l'hydroxyprolinurie est anormalement élevée à 64 mg/24 h.,

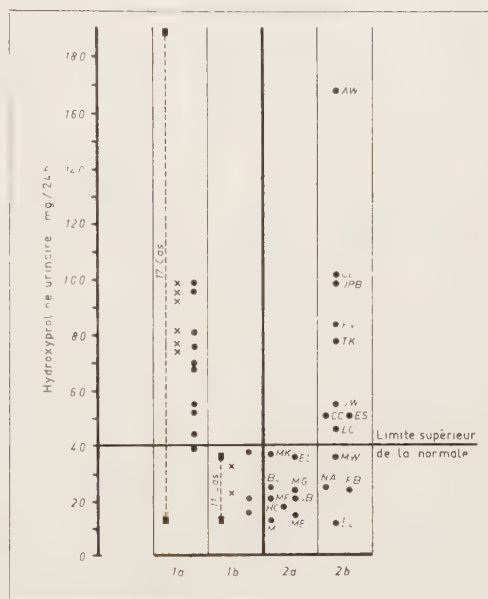


FIG. 3. — Excrétion urinaire d'hydroxyproline dans les tumeurs osseuses.

1. Cas rapportés dans la littérature :

- Tumeurs extra-squelettiques avec métastases osseuses.
 - Tumeurs extra-squelettiques sans métastases osseuses.
- RUBEGNI et coll. (66) : 13 cas.
■ PLATT et coll. (59) : 28 cas.
× KLEIN et coll. (36) : 8 cas.

2. Cas personnels :

- Tumeurs extra-squelettiques sans métastases osseuses.
- Atteinte osseuse tumorale primitive ou secondaire.

alors que dans le groupe témoin l'excrétion moyenne est de 23 mg/24 h., soit exactement superposable à la valeur moyenne obtenue chez les sujets normaux.

Si dans le groupe témoin, toutes les valeurs s'échelonnent entre 13 et 37 mg/24 h., on ne rencontre parmi les patients présentant des métastases osseuses que 4 cas dans lesquels l'hydroxyprolinurie est inférieure à 40 mg/24 h. Dans les 9 autres cas cette excrétion est augmentée atteignant même 167,5 mg/24 h. dans le cas AW

TABLEAU VII. — **Hydroxyprolinurie dans les métastases osseuses.**
Cas personnels

Nom	Age	Sexe	Tumeur primitive	Localisation des métastases osseuses	Ca urin. mg/j.	Phosphat. alc. sg. μ Ez/l	Hydro. urin. mg/j.
A.W.	1893	♀	Ca du sein.	Crâne, Bassin, Colonne lombaire.	288	97	167,5
C.L.	1913	♂	Myélome.	Crâne, Bassin, Colonne lombaire, Côtes	50	165	102
J.B.	1932	♂	Réticulosarcome.	Colonne lombaire (tassement L ³).	71	180	99
E.V.	1915	♂	Neurofibrosarcome.	Crâne, Colonne dorsale et lombaire, Clavicule gauche.	329	225	84
T.K.	1882	♂	Ca prostate.	Bassin, Colonne lombaire, Clavicules.	—	317	78
J.W.	1899	♀	Ca du sein.	Bassin, Sacrum.	71	125	54,5
C.C.	1903	♀	Ca du sein.	Bassin, Extr. du fémur ddc. Vert. L 5.	99	114	51
E.S.	1899	♂	Myélome.	Colonne cervicale et dorsale.	107	58	51
L.C.	1900	♀	Myosarcome utérin.	Bassin, Colonne lombaire, Tête humérus	208	94	46
M.W.	1896	♀	Ca du sein.	Aile iliaque, Humérus, Côtes.	68	38	36
N.A.	1910	♂	Ca du poumon.	Cavité glénoïde de l'omoplate droite.	79	55	25,5
F.B.	1889	♀	Ca gastrique.	Vertèbre L2.	71	38	24
L.L.	1893	♀	Ca du sein.	Vertèbre C7. Tibia et péroné gauches	49	43	12

(tableau VII). Cliniquement et radiologiquement, rien ne permet de différencier les sujets avec hyperhydroxyprolinurie des autres : le bilan de l'étendue des lésions osseuses n'est pas toujours facile à établir, mais apparemment, il n'y a aucune relation nette entre la masse de tissu osseux touché par la tumeur et la quantité d'hydroxyproline excrétée dans l'urine. Le seul point commun chez les 4 patients qui ne présentent pas d'hyperhydroxyprolinurie est un taux sérique normal de la phosphatase alcaline, alors que dans les 9 autres cas ce taux est plus ou moins augmenté sans pourtant qu'il existe de parallélisme entre ce paramètre et l'hydroxyprolinurie. Il faut aussi tenir compte dans cette appréciation de l'existence de métastases hépatiques qui peuvent contribuer à élever le taux de la phosphatase alcaline, sans influencer l'excrétion urinaire d'hydroxyproline.

Nous avons pu, chez 5 de ces patients, répéter plusieurs fois la mesure de l'hydroxyprolinurie, ce qui nous a permis de faire quelques constatations intéressantes.

Cas 1. — A... W., ♀, 1893. Mastectomie élargie pour cancer cubocellulaire du sein gauche en 1958, suivie de radiothérapie. En mars 1964, séjour hospitalier motivé par des troubles vésiculaires avec lithiase biliaire : on ne constate aucun signe de réactivation de la tumeur mammaire, pas de douleurs osseuses, bassin et colonne lombaire indemnes radiologiquement. **Hydroxyprolinurie normale à 16 mg/24 h.** Un mois plus tard, apparition d'un œdème palpébral aigu avec exophtalmie qui fait découvrir des géodes multiples sur le crâne et des images indubitables de métastases sur le bassin et la colonne lombaire. **Hydroxyprolinurie à 167,5 mg/24 h.**

Cas 2. — C... L., ♂, 1913. Hospitalisation en février 1964 pour un amaigrissement et des douleurs costales. Il s'agit d'un myélome avec atteinte ostéolytique des 6^e et 7^e côtes droites, s'accompagnant d'une hypercalciurie à 361 mg/24 h. et d'un taux légèrement élevé de la phosphatase alcaline à 66 μ Ez/l. **Hydroxyprolinurie un peu augmentée à 50 mg/24 h.** La maladie évolue avec extension des lésions osseuses : des zones d'ostéolyse apparaissent sur le crâne, le bassin et la colonne lombaire. Deux mois plus tard, le taux sérique de la phosphatase alcaline est élevé à 165 μ Ez/l et l'**hydroxyprolinurie à 102 mg/24 h.**

Cas 3. — J... B., ♂, 1932. Réticulosarcome diagnostiqué en mai 1963 par une biopsie (adénopathie sus-claviculaire d'apparition récente). Hospitalisé en février 1964 : adénopathies généralisées, splénomégalie modérée, vagues douleurs lombaires sans substratum objectif. **Hydroxyprolinurie normale à 24 mg/24 h.** Nouveau séjour à l'hôpital en octobre 1964 : tassement pathologique de L-1. **Hydroxyprolinurie à 99 mg/24 h.**

Cas 4. — C... C., ♀, 1903. Mastectomie élargie pour carcinome cubocellulaire squirrheux du sein gauche en septembre 1963, suivie de radiothérapie. En mars 1964, apparition de douleurs lombaires basses avec irradiation sciatique ; on met alors en évidence des lésions ostéolytiques sur le bassin, l'extrémité supérieure du fémur droit et au niveau de L-5 où on constate une disparition d'une apophyse transverse. **Hydroxyprolinurie à 51 mg/24 h.** Un mois plus tard, nouveau contrôle : diminution des douleurs sans modifications objectives (Tt : Perandréne), **hydroxyprolinurie à 67 mg/24 h.**

Cas 5. — M... W., ♀, 1896. Mastectomie gauche élargie en février 1961, suivie de radiothérapie. Dès le printemps 1963, douleurs rachidiennes cervicales, puis dorso-lombaires et thoraciques. Hospitalisation fin 1963 : présence d'images d'ostéolyse au niveau de D-7, puis nouvelles métastases sur l'aile iliaque, la diaphyse humérale et les côtes. **Hydroxyprolinurie normale à 36 mg/24 h.** La patiente est soulagée pendant de nombreux mois par un traitement associant Perandène et S.P.G., mais fin 1964, nouvelle hospitalisation pour recrudescence des douleurs osseuses. **Hydroxyprolinurie à 140 mg/24 h.** Hypercalcémie à 13 mg/100. Phosphatasémie alcaline normale.

Platt et coll. (59) ont également étudié l'hydroxyprolinurie chez 17 patients présentant des métastases osseuses et chez 11 sujets souffrant de tumeur maligne sans atteinte squelettique décelable. Les résultats obtenus sont tout à fait superposables aux nôtres : dans le premier groupe, la valeur moyenne est de 70 mg/24 h. avec des valeurs individuelles entre 13 et 189 mg/24 h., alors que dans l'autre groupe, l'excrétion est constamment normale, entre 13 et 36 mg/24 h., avec une moyenne de 26 mg/24 h. Comme dans notre série, on trouve aussi des cas certains de métastases osseuses dans lesquels l'excrétion urinaire d'hydroxyproline est normale. Les

TABLEAU VIII. Hydroxyprolinurie dans l'hyperparathyroïdisme primaire.
Cas personnels

Nom	Age	Sexe	Atteinte osseuse		Atteinte rénale	Ca sg mg %	P sg mg %	Ca urin. mg/j.	Phosphat. alc. sg. µ Ez/l	Hypro urin. mg/j.
			Radiologie	Histologique						
1. Hyperparathyroïdismes primaires certains :										
E.G.	1903	♀	Atrophie diffuse. Lamina dura amincie. Corticale des métacarpiens feuilletée.	Activité ostéoclastique ++. Remaniements	Lithiase droite	14,0 — 15,1	2,2 — 3,2	638	50-81	84
O.B.	1928	♀	Atrophie diffuse. Géo-de cranienne.	Activ. ostéoclast. ++ remaniements	Lithiase gauche	10,0 — 11,6	1,7 — 3,3	479	28-38	70
M.P.	1939	♀	Atrophie diffuse discrète	Légère ostéoporose simple. Remaniements.	Lithiase bilat.	10,0 — 15,0	3,5 — 4,2	238	32-50	64
E.P.	1929	♀	Kystes de la diploé, du maxillaire et de l'extr. sup. tibia gauche	Os normal	Lithiase bilat.	11,9 — 13,0	2,2	322	27	57
2. Cas suspects :										
A.G.	1937	♂	Crâne moucheté. Kyste annulaire gauche	Os normal	Lithiase bilat.	9,8 — 12,0	3,0	241	14	85
P.B.	1913	♂	Atrophie diffuse importante. Fracture L2 et L3.	Os normal	—	9,6 — 10,1	3,8	225	22	71
R.G.	1910	♂	Atrophie diffuse importante. Corticale des mains amincie. Fract. D 7 et D 9	Ostéoporose. Activité endostale +	—	9,3 — 9,8	3,2	214	28	65
P.B.	1940	♂	Os normal	—	Coliques néphrétiques, sans lithiase visible	9,7	4,7	217	35	58

auteurs de cette étude ont montré que la durée moyenne de survie était de façon significative, inférieure chez les patients avec hyperhydroxyprolinurie ; il semble donc que c'est l'évolutivité de la maladie qui conditionne l'importance de l'hydroxyprolinurie. Dans un travail de Rubegni et coll. (66) portant sur 13 cas, on trouve une hyperhydroxyprolinurie chez les 10 sujets présentant des métastases osseuses (39 à 99 mg/24 h.) et des valeurs normales chez 3 patients sans atteinte squelettique décelable (16 à 38 mg/24 h.).

Chez 7 patients étudiés par Klein (36), souffrant également de tumeur maligne avec localisations osseuses, l'hydroxyprolinurie est augmentée : 75 à 99 mg/24 h. avec une moyenne de 72,5 mg/24 h.

En résumé : on trouve chez la plupart des patients présentant des métastases osseuses une hyperhydroxyprolinurie qui semble proportionnelle à l'évolutivité de la maladie. Par contre chez les sujets atteints de tumeur maligne, sans localisations osseuses décelables, l'excrétion urinaire d'hydroxyproline est constamment normale.

8) HYPERPARATHYROÏDISME PRIMAIRE (tableau VIII et fig. 4).

Malgré les nouvelles techniques proposées ces dernières années (test de Dent à la cortisone, mesure de la réabsorption tubulaire du phosphore, test de Howard), le diagnostic précoce de l'hyperparathyroïdisme primaire reste un des problèmes les plus difficiles de l'endocrinologie qui ne trouvera pas de solution satisfaisante avant la mise au point d'une méthode simple de dosage de

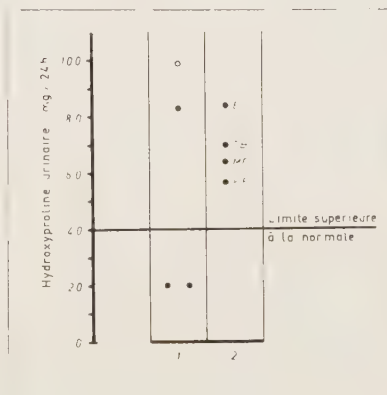


FIG. 4. — Excrétion urinaire d'hydroxyproline dans l'hyperparathyroïdisme primaire.

1. Cas rapportés dans la littérature :
○ DULL et coll. (9) : 1 cas.
● KLEIN et coll. (34-36) : 3 cas.
2. Cas personnels.

l'hormone parathyroïdienne. Les signes hormonaux classiques de l'hyperparathyroïdisme, en particulier l'hypercalcémie, sont variables et inconstants. Or, le test de Dent à la cortisone exige la présence d'une hypercalcémie et même si cette condition est remplie, l'interprétation des résultats reste souvent difficile, tant est variable l'évolution spontanée de la calcémie. Le test de Howard de surcharge calcique n'est pas toujours fidèle, et les mesures de l'excrétion rénale ou de la réabsorption tubulaire du

phosphore font intervenir la détermination de la clearance de la créatinine, elle-même entachée de nombreuses causes d'erreur.

Nous avons déterminé l'excrétion urinaire d'hydroxyproline chez 19 patients suspects d'hyperparathyroïdisme primaire, présentant soit des lésions osseuses évocatrices, soit une lithiase urinaire calcique. De ces 19 cas, 4 étaient des hyperparathyroïdismes certains, confirmés par l'extirpation chirurgicale d'un adénome, alors que dans 11 cas, ce diagnostic a été exclu. Les 4 derniers cas restent suspects et subissent encore actuellement des contrôles médicaux réguliers. Chez les 4 hyperparathyroïdismes certains, l'excrétion urinaire d'hydroxyproline est augmentée : de 57 à 84 mg/24 h. avec une valeur moyenne de 69 mg/24 h. De même chez les 4 sujets suspects, on observe une hyperhydroxyprolinurie du même ordre de grandeur : de 58 à 85 mg/24 h. avec une moyenne de 70 mg/24 h. Par contre chez les 11 autres patients non hyperparathyroïdismes, l'excrétion est normale de 14 à 37 mg/24 h. avec une moyenne de 27,5 mg/24 h.

Cas 1. — E... G., ♀, 62 ans. Hospitalisée à la Clinique Thérapeutique de Genève le 12.3.65 pour une méningoencéphalite à leptospira mitis qui évoluera favorablement. Au cours de ce séjour, on met en évidence une hypercalcémie constante (14,0 - 15,0 mg %) et une hypercalciurie. La phosphatase alcaline est légèrement augmentée entre 50 et 81 μ Ez/l. Le taux de réabsorption tubulaire des phosphates est abaissé à 66 %. L'hydroxyprolinurie est nettement augmentée à 84 mg/24 h. Du point de vue radiologique, on découvre une lithiase d'un calice supérieur droit et une atrophie osseuse diffuse sans images kystiques, mais avec amincissement de la lamina dura du maxillaire inférieur, qui est par endroits interrompue ; de même la corticale des métacarpiens est amincie avec aspect feuilleté. Une biopsie osseuse montre histologiquement d'assez nombreux petits foyers d'érosion fibro-ostéoclasique et par places une activité endostale de type appositionnel. A l'opération : adénome de la parathyroïde supérieure gauche du volume d'une cerise. Décès quelques semaines après l'intervention par pancréatite aiguë hémorragique avec embolies pulmonaires sur thrombose de la veine iliaque droite.

Cas 2. — O... B., ♀, 36 ans. Longue anamnèse d'infections urinaires et gynécologiques aboutissant en 1959 à une hystérectomie subtotale avec annexectomie bilatérale. En mai 1963, extirpation de la portion restante du col utérin pour carcinome pré-invasif. Hospitalisation en décembre 1963 pour des douleurs osseuses diffuses : on met en évidence une lithiase coralliforme du rein gauche et une atrophie osseuse diffuse avec une géode crânienne ; calcémie toujours dans les limites normales à une exception près (11,6 mg %), hypercalciurie à près de 500 mg/24 h., phosphatasémie alcaline normale, hydroxyprolinurie augmentée à 70 mg/24 h. A l'opération : adénome bénin de la parathyroïde inférieure droite. Après l'intervention, chute de la calcémie qui se stabilise autour de 10 mg % avec de l'AT 10. Deux semaines plus tard : calcémie à 204 mg/24 h., l'hydroxyprolinurie n'est plus qu'à 43 mg/24 h., la calciurie à 142 mg/24 h., le taux sérique de la phosphatase alcaline à 53 μ Ez/l. Un dernier contrôle fait 10 mois après l'opération montre une excrétion urinaire d'hydroxyproline tout à fait normalisée à 30 mg/24 h.

Cas 3. — M... P., ♀, 26 ans. Lithiase rénale bilatérale évoluant par poussées depuis 1960 avec hypercalciurie nette et permanente, mais pas d'hypercalcémie lors de dosages répétés. L'apparition insidieuse de douleurs osseuses depuis fin 1963 oriente vers le diagnostic d'hyperparathyroïdisme malgré l'absence d'hypercalcémie et de signes radiologiques. Lors d'un contrôle en novembre 1963 : calcémie à 9,0 mg %, calciurie à 482 mg/24 h., phosphatase alcaline normale à 25 μ Ez/l, hydroxyprolinurie à 36 mg/24 h. ; biopsie osseuse : légère ostéoporose simple. Au cours de l'année 1964, confirmation de l'ostéopathie : recrudescence des douleurs osseuses touchant en particulier les mains, les doigts, le crâne, le sternum, le bassin, mais persistance de la calcémie normale entre 10 et 11 mg % à deux exceptions près (11,7 et 15,0 mg %) avec une

protéinémie normale ; calciuries entre 230 et 275 mg/24 h., légère diminution de la fonction rénale (clearance de la créatinine à 84 et 64 cc/min.), taux de réabsorption tubulaire des phosphates abaissé à 71,9 %, hydroxyprolinurie augmentée à 64 mg/24 h. Biopsie osseuse : légère ostéoporose avec signes nets, mais discrets de remaniement. Par contre, du point de vue radiologique, aucune lésion décelable à part une légère atrophie diffuse. A l'opération (2.3.65) on trouve une parathyroïde agrandie (histologiquement : hyperplasie simple, pas d'adénome). Chute de la calcémie après l'intervention. Deux semaines plus tard, hypercalciurie persistante à 301 mg/24 h., mais normalisation de l'hydroxyprolinurie à 39,5 mg/24 h. Deux mois après la parathyroïdectomie, les douleurs osseuses persistent et la calciurie est encore à 211 mg/24 h., mais l'hydroxyprolinurie n'est plus qu'à 25 mg/24 h. ; phosphatasémie alcaline à 47 μ Ez/l.

Cas 4. — E... P., ♀ 35 ans. Lithiase rénale bilatérale depuis 1960 avec coliques néphrétiques et élimination spontanée de calculs d'oxalates et de phosphates de calcium. Calciurie et calcémie longtemps normales. En juin 1963, pour la première fois, mise en évidence d'une hypercalcémie à 13,0 mg %, qui subsistera, oscillant entre 11,0 et 12,5 mg %. Phosphatase alcaline normale à 27 μ Ez/l. Hydroxyprolinurie modérément augmentée à 57 mg/24 h. Pas de douleurs osseuses, pas d'atteinte importante de la fonction rénale. Radiologiquement, la densité osseuse est normale, mais on trouve plusieurs images kystiques : sur la diploë, sur le maxillaire avec par endroits une corticale un peu soufflée, sur l'épiphyse supérieure du tibia gauche. Pas de modifications histologiques sur la biopsie. A l'opération, mise en évidence d'un adénome parathyroïdien.

Dans ces 4 cas certains d'hyperparathyroïdisme primaire, confirmés par l'opération, il est intéressant de noter la normalisation de l'excrétion urinaire d'hydroxyproline chez les 2 patients que nous avons pu suivre. D'autre part, il faut relever l'absence d'hyperhydroxyprolinurie dans le cas M.P., que nous avons eu la chance d'examiner à un stade précoce, avant l'apparition des manifestations osseuses.

En plus de ces 4 patients présentant un hyperparathyroïdisme primaire certain, notre matériel comprend 4 cas suspects :

Cas 5. — A... G., ♂, 28 ans. Lithiase rénale bilatérale depuis l'âge de 21 ans. Pas de douleurs osseuses, mais sur les radiographies, le crâne a un aspect finement moucheté et il existe un petit kyste de l'annulaire gauche. Biopsie de la crête iliaque : os normal. Du point de vue biologique : calcémie une fois à 12 mg %, sinon normale entre 9,8 et 10,7 mg %, phosphatase alcaline toujours normale, hypercalciurie à 241 mg/24 h., hydroxyprolinurie augmentée à 85 mg/24 h.

Cas 6. — P... B., ♂, 52 ans. Ancienne tuberculose pulmonaire tout à fait stabilisée. Hospitalisé en novembre 1964 pour des douleurs vertébrales : radiologiquement, importante atrophie osseuse diffuse avec fracture-tassement de L2 et L3, à la biopsie os normale. Pas d'affection rénale. Calcémie normale à 9,6 mg %, phosphatase alcaline à 22 μ Ez/l, hypercalciurie modérée à 225 mg/24 h., hyperhydroxyprolinurie à 71 mg/24 h.

Cas 7. — R... G., ♂, 54 ans. Au cours d'un épisode unique de convulsions d'origine non déterminée fracture du col huméral des deux côtés. Très importante atrophie osseuse diffuse sur les radiographies. Taie cornéenne bilatérale. A la biopsie : ostéoporose avec activité endostale trop marquée. Calcémie à 9,3 mg %, calciurie modérément élevée à 214 mg/24 h., phosphatasémie alcaline à 28 μ Ez/l, hydroxyprolinurie à 65 mg/24 h.

Cas 8. — P... B., ♂, 25 ans. Coliques néphrétiques depuis l'âge de 15 ans, sans lithiase visible sur les radiographies. Pas de douleurs osseuses. Calcium à 9,7 mg %, légère hypercalciurie à 217 mg/24 h., discrète hyperhydroxyprolinurie à 58 mg/24 h.

Quant aux 11 autres sujets étudiés dans ce chapitre en raison d'une lithiase urinaire, ils ne présentent ni hypercalciurie, ni hypercalcémie et les radios du sque-

TABLEAU IX. Hydroxyprolinurie dans l'acromégalie.
Cas personnels

Nom	Age	Sexe	Date du diagn.	Traitement	Impression clinique actuelle	P sg mg %	Ca urin. mg/j.	Phosphat. alc. sg. µ Ez/l.	Hydro. urin. mg/j.
F.D.	1932	♂	1963	Télécobaltothérapie fév. 64 : 5.000 r	Acromégalie évolutive	5,25	—	20	141
M.M.	1903	♂	1964	0	Acromégalie évolutive	3,8	152	45	94
L.H.	1906	♀	1947	0	Acromégalie lentement évolu- tive. Etat prédiabétique.	4,2 — 5,0	171	59	63
F.H.	1915	♀	1961	Radiothérapie 1963 : 3.200 r	Acromégalie avec signes dis- crets, dissociés d'évolutivité. Diabète clinique.	4,8 — 5,6	252	47	46
J.H.	1901	♀	1942	Radiothérapie 1955 : 15.000 r	Acromégalie probablement évolutive. Diabète avec ar- tériopathie. Polyarthrite chronique évolutive.	3,9	—	12	25
A.D.	1900	♀	1935	Hypophysectomie en 1943	Acromégalie non évolutive.				23
E.A.	1934	♀	1962	Hypophysectomie en août 1963	Acromégalie non évolutive, légère insuffisance thyroi- dienne et : cortico-surréna- lienne.	4,0 — 4,4	64	20	16

lette ne montrent aucune lésion suspecte d'hyperparathyroïdisme. Dans tous ces cas, l'excrétion urinaire d'hydroxyproline est normale. Les cas d'hyperparathyroïdisme primaire dans lesquels on a mesuré l'excrétion urinaire d'hydroxyproline sont rares dans la littérature. Nous en avons retrouvé 5 : 1 cas cité par Dull (9), présentant une ostéopathie manifeste, excrète 99 mg/24 h. d'hydroxyproline ; les 4 autres ont été étudiés par Klein et coll. (34, 35, 36) qui ne trouvent une hyperhydroxyprolinurie que dans un cas, l'excrétion étant tout à fait normale dans les 3 autres qui cependant ne présentaient aucune atteinte osseuse décelable.

Dans un travail datant de 1962, Bates et coll. (3) ont montré chez des rats parathyroïdectomisés, néphrectomisés ou soumis à un régime pauvre en calcium, que le taux sérique de l'hydroxyproline varie parallèlement à l'activité parathyroïdienne. De même Klein (33) en injectant des extraits parathyroïdiens observe chez l'animal une augmentation de l'excrétion urinaire d'hydroxyproline.

9) ACROMÉGALIE (tableau IX et fig. 5).

La découverte que l'excrétion urinaire normale d'hydroxyproline était plus importante chez l'enfant que chez l'adulte (23) a conduit à rechercher une hyperhydroxyprolinurie chez les patients atteints d'acromégalie (22, 9, 6).

Nous avons réuni 7 cas d'acromégalie, dont 5 avaient déjà été traités auparavant, soit par hypophysectomie chirurgicale, soit par radiothérapie :

Cas 1 (Policlinique de Médecine, Genève). — F... D., ♂, 32 ans. Diagnostic d'acromégalie posé en 1963 à l'occasion de céphalées rétro-orbitaires apparues depuis 2 ans ; stigmates morphologiques caractéristiques, selle turcique très agrandie sans altération du champ visuel, hyperphosphorémie nette, pas d'intolérance au glucose à l'épreuve de surcharge. Du point de

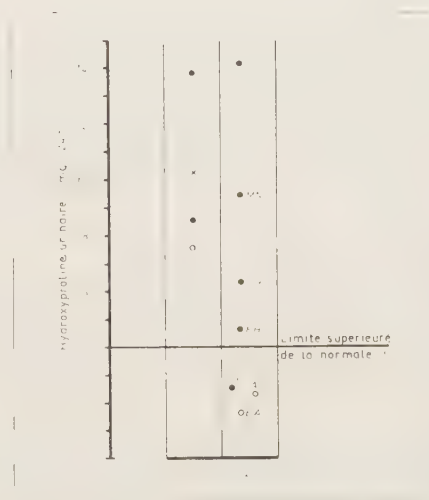


FIG. 5. — Excrétion urinaire d'hydroxyproline dans l'acromégalie.

1. Cas rapportés dans la littérature :

- BENOIT et coll. (6) : 2 cas.
- DULL et coll. (9) : 1 cas.
- × JASIN et coll. (22) : 1 cas.

2. Cas personnels :

- Cas d'acromégalie évolutive.
- Cas d'acromégalie *non* évolutive.

vue osseux : vertèbres très hautes et très larges avec nombreux ostéophytes. Traitement par cobaltothérapie en février-mars 1964. En mai 1964, importante augmentation de l'hydroxyprolinurie à 141 mg/24 h., hyperphosphorémie à 5,25 mg %. L'évolutivité de l'affection est confirmée par la mise en évidence d'un taux sérique élevé de l'hormone de croissance.

Cas 2 (Service de Médecine, Hôpital de la Chaux-de-Fonds). — M... M., ♂, 61 ans. Apparition progressive et insidieuse des signes morphologiques de l'acromégalie dont le diagnostic est

posé en novembre 1964 : selle turcique considérablement agrandie, sans altération du champ visuel, phosphorémie normale, légère intolérance au glucose à l'épreuve de surcharge, mais pas de diabète clinique. Du point de vue osseux, atrophie diffuse, radiologiquement prédominant au niveau vertébral. **Hydroxyprolinurie** élevée à 94 mg/24 h. (avant tout traitement).

Cas 3 (Service de Médecine Anna Seiler Haus, Berne). — L... H., ♀, 58 ans. Diagnostic d'acromégalie posé en 1947, mais pas de traitement avant 1964 en raison du caractère peu évolutif de la maladie : stigmates morphologiques typiques, selle turcique nettement agrandie sans altération du champ visuel, phosphorémie un peu élevée à 4,2 et 5,0 mg %, la surcharge glucidique donne une courbe légèrement pathologique. Du point de vue osseux, rien d'anormal cliniquement ou radiologiquement, mais phosphatase alcaline sérique un peu augmentée à 59 μ Ez/l. **Hydroxyprolinurie** modérément élevée à 63 mg/24 h. (avant tout traitement).

Cas 4 (Service de Médecine Anna Seiler Haus, Berne). — F... H., ♀, 49 ans. Acromégalie diagnostiquée en 1963 lors d'investigations pour un diabète d'apparition récente et traitée par les rX. En août 1964, hospitalisation pour des céphalées et une légère augmentation de volume d'un petit goitre pré-existant, qui font craindre une récurrence de l'affection hypophysaire : selle turcique agrandie, mais stationnaire depuis 1963, phosphorémie à 4,8 et 5,6, diabète clinique sensible à l'insuline, pas d'autres troubles endocriniens, une biopsie d'un cartilage costal parle en faveur d'une acromégalie évolutive. **Hydroxyprolinurie** à 46 mg/24 h., hypercalciurie à 252 mg/24 h. La patiente quitte l'hôpital avec le diagnostic d'acromégalie avec signes discrets, dissociés d'évolutivité.

Cas 5 (Policlinique de Médecine : Genève). — J... H., ♀, 63 ans. En 1954, découverte d'un diabète et d'une acromégalie dont les premières manifestations semblent remonter au moins à 1942. Traitement radiothérapique en 1955. Présente de plus une P.C.E. évoluant depuis 1942. Bilan de l'affection endocrinienne fin 1964 : stigmates morphologiques caractéristiques, phosphorémie normale à 3,9 mg, **hydroxyprolinurie normale** à 25 mg/24 h. Cependant l'évolutivité de l'acromégalie est affirmée par la mise en évidence d'un taux élevé d'hormone somatotrope sérique.

Cas 6 (Policlinique de Médecine, Genève). — A... D., 65 ans. Acromégalie typique évoluant depuis 1935, traitée par hypophysectomie chirurgicale en 1943 (adénome mixte chromophile et éosinophilie comprimant le chiasma). Pas de récurrence. Un bilan récent comprenant un dosage de l'hormone de croissance permet de conclure à l'inactivité de l'affection. **Hydroxyprolinurie normale** à 23 mg/24 h. Phosphorémie normale.

Cas 7 (Service de Médecine Anna Seiler Haus, Berne). — E... A., ♀, 30 ans. Galactorrhée en 1961, aménorrhée en 1962, suivie de l'apparition progressive de stigmates morphologiques d'acromégalie et depuis 1963 d'un status clinique d'hypothyroïdie, mais sans signes biologiques nets (prise de poids, hypersomnie, frilosité, constipation). Hypophysectomie chirurgicale en août 1963, suivie de la réapparition des règles ; une substitution thyroïdienne et surrénalienne reste nécessaire. Contrôle en septembre 1964 : stigmates morphologiques, selle turcique agrandie, sans altération du champ visuel, phosphorémie normale, signes discrets d'hypothyroïdie. **Hydroxyprolinurie normale** à 16 mg/24 h. Diagnostic : acromégalie non évolutive.

A part le cas J.H., on constate chez ces 7 patients une bonne corrélation entre l'activité de l'acromégalie et l'excrétion urinaire d'hydroxyproline. L'absence de l'hyperhydroxyprolinurie à laquelle on s'attendrait dans le cas J.H. est peut-être à mettre sur le compte d'une atteinte rénale en relation avec l'artériopathie diabétique présentée par cette patiente (rétinopathie avancée, albuminurie, légère azotémie).

Dans la littérature, on retrouve 6 cas d'acromégalie dans lesquels on a étudié l'excrétion d'hydroxyproline. Benoît et coll. (6) rapportent 4 cas dont deux sont inac-

tifs ; chez les deux patients présentant une acromégalie évolutive, l'hydroxyprolinurie est élevée (85 et 138 mg/24 h.), alors qu'elle est normale dans les deux autres cas (32,7 et 16,4 mg/24 h.). Un cas actif cité par Dull et coll. (9) présente également une hyperhydroxyprolinurie à 75,5 mg/24 h., de même le cas de Jasin et coll. (22) qui excrète 101,5 mg/24 h. avant tout traitement et 58,3 mg/24 h. trois mois après radiothérapie. Jasin et coll. (23) se sont particulièrement attachés à l'étude des relations existant entre l'activité de l'hormone somatotrope et l'excrétion urinaire d'hydroxyproline : si, chez l'enfant, on rapporte la quantité d'hydroxyproline excrétée quotidiennement à la surface cutanée, on observe que l'excrétion maxima coïncide avec les périodes de la vie pendant lesquelles la croissance est la plus rapide, soit entre la naissance et un an et entre 10 et 14 ans. D'autre part l'administration d'hormone somatotrope à des enfants présentant un retard de croissance accompagné d'une excrétion d'hydroxyproline anormalement basse est suivie d'une augmentation de l'hydroxyprolinurie.

Dans l'acromégalie évolutive, l'hyperhydroxyprolinurie reflète également le taux circulant d'hormone somatotrope qui agit en stimulant la synthèse protéique et en particulier celle du collagène. En ce qui concerne le squelette, on sait que l'hormone de croissance est le stimulant physiologique essentiel de l'activité ostéoblastique, ce qui se traduit dans l'acromégalie par des modifications caractéristiques de la morphologie squelettique : épaississement de la voûte crânienne avec hyperostose frontale interne, augmentation du volume des vertèbres, épaississement des corticales diaphysaires, formation d'ostéophytes, etc. En plus de ces signes d'activité ostéoblastiques, il est classique de trouver parfois dans l'acromégalie une atrophie osseuse de type ostéoporose dont la pathogénie est encore discutée et qui est présente en particulier dans notre cas n° 2 (M.M.).

Puisque le squelette renferme la plus grande partie du collagène et que dans les conditions normales il contribue pour 70 à 80 % à l'excrétion urinaire d'hydroxyproline (35), nous pensons que l'hyperhydroxyprolinurie de l'acromégalie évolutive reflète les modifications osseuses de la maladie.

10) HYPERTHYROÏDIE (tableau X et fig. 6).

A notre connaissance, la première étude des relations entre l'hormone thyroïdienne et l'excrétion urinaire d'hydroxyproline est celle de Keiser et Sjoerdsma (28), qui constatent que l'administration de triiodothyronine à des sujets normaux augmente de façon importante l'hydroxyprolinurie. La même constatation est faite chez le rat par Kivirikko et coll. (31). Ultérieurement, d'autres auteurs étudiant l'excrétion d'hydroxyproline dans diverses affections, retrouvent constamment une hyperhydroxyprolinurie en cas d'hyperthyroïdie manifeste (6, 9, 32, 36).

Nous avons englobé l'hyperthyroïdie dans notre étude des ostéopathies, car si l'hyperhydroxyprolinurie qu'on rencontre dans cette affection n'est peut-être que le reflet

TABLEAU X. — Hydroxyprolinurie dans l'hyperthyroïdie.
Cas personnels

Nom	Age	Sexe	Indice de Wayne	PBI %	Epreuve à l' ¹³¹ I		MB	Signes d'atteinte osseuse (clin. et radiol.)	Ca urin. mg j.	Posphat. alc. sg. μ Ez/l.	Hypro. urin. mg j.	Impression clinique
					Taux de convers.	Taux de fixation						
P.B.	1920	♂	20	18,5	—	—	+ 22	Susp. ostéolyse branche pubienne.	160	33	185	HT certaine.
E.B.	1941	♀	19	12,4	54,5 %	80,3 %	—	Clin. rdp.	345	28	154	HT certaine.
J.B.	1937	♀	29	11,8	67,0 %	93,0 %	+ 38	Clin. rdp.	192	—	137	HT certaine.
N.R.	1913	♀	28	12,8	60,8 %	76,3 %	—	Clin. rdp.	182	37	123,5	HT certaine.
A.K.	1945	♀	25	17,7	83,3 %	100,0 %	+ 25	Clin. rdp.	126	—	100	HT certaine.
J.V.	1900	♀	18	—	—	—	—	Atrophie diffuse importante. Biops. : ostéopore simple.	238	38	97	Rechute d'HT ostéopathie importante.
A.B.	1917	♀	20	10,2	80,0 %	96,8 %	+ 41	Clin. rdp.	173	—	79	HT certaine.
R.R.	1942	♂	32	11,8	—	—	—	Clin. rdp.	85	88,5	78,5	HT certaine.
N.B.	1893	♀	30	10,1	—	—	—	Clin. rdp.	25	57	60	HT certaine.
R.G.	1893	♀	24	16,1	31,3 %	75,3 %	—	Légère atroph. diff.	154	35	60	HT certaine.
L.C.	1899	♀	—	—	—	—	—	Atrophie osseuse importante.	—	—	44	Rechute d'HT (sous tt).
F.P.	1897	♀	30	7,3	75,8 %	—	—	Clin. rdp.	152	52	43	HT probable.
I.F.	1897	♀	8	—	—	—	—	Clin. rdp.	69	30	24	HT certaine (sous tt).
E.F.	1890	♀	15	8,2	—	—	—	Clin. rdp.	42	53	33	HT probable.
E.B.	1893	♀	24	—	—	—	—	Clin. rdp.	84	—	13	HT probable.

de l'activation générale du métabolisme intermédiaire, il est possible aussi qu'elle soit en relation avec les lésions osseuses fréquentes dans cette maladie. Follis (10) reprenant l'examen histologique de 20 cas d'hyperthyroïdie autopsiés entre 1924 et 1952 au Johns Hopkins Hospital retrouve constamment des lésions osseuses sous forme de signes plus ou moins nets de remaniement avec de petites zones d'arrosion à la surface des trabécules qui prennent un aspect en dents de scie ; de plus, dans 6 cas il existe des bords ostéoïdes et dans 4 cas des signes d'ostéoporose.

Nous avons mesuré l'excrétion urinaire d'hydroxyproline chez 15 patients des deux sexes, entre 19 et 74 ans, présentant tous une hyperthyroïdie certaine ou très probable, ainsi que chez 5 sujets hospitalisés pour suspicion d'hyperthyroïdie mais chez lesquels ce diagnostic a été exclu.

Chez ces 5 patients euthyroïdiens, l'excrétion urinaire d'hydroxyproline est constamment normale : entre 9 et 34 mg/24 h. avec une valeur moyenne de 20,5 mg/24 h.

Dans le groupe des 15 hyperthyroïdiens, l'hydroxyprolinurie est nettement augmentée dans 10 cas (de 60 à 185 mg/24 h.), à la limite supérieure de la normale dans 2 cas et tout à fait normale dans les 3 autres cas. Si le diagnostic d'hyperthyroïdie ne fait aucun doute chez les 10 patients qui présentent une hyperhydroxyprolinurie, il n'en est pas de même dans les 5 autres cas.

Chez F.P. par exemple (43 mg/24 h.), le diagnostic

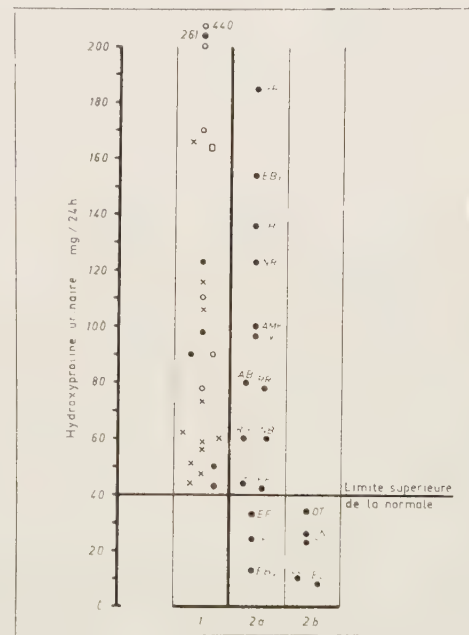


FIG. 6. — Excrétion urinaire d'hydroxyproline dans l'hyperthyroïdie.

- Cas rapportés dans la littérature :
 - BENOIT et coll. (6) : 6 cas.
 - × KIVIRIKKO et coll. (32) : 11 cas.
 - KLEIN et coll. (36) : 1 cas.
 - DULL et coll. (9) : 6 cas.
- Cas personnels :
 - a) Hyperthyroïdie certaine ou très probable.
 - b) Hyperthyroïdie exclue ou très douteuse.

d'hyperthyroïdie n'est que probable en raison d'une thyroïde non augmentée de volume, d'un P.B.I. à la limite supérieure de la normale et d'une disparition presque complète de toute la symptomatologie sous l'effet de petites doses de phénobarbital. Dans le cas L.C. (44 mg/24 h.), il s'agit d'une hyperthyroïdie authentique diagnostiquée 17 ans auparavant et traitée avec succès par les antithyroïdiens ; c'est l'arrêt de ce traitement qui a été suivi d'une rechute ; le dosage de l'hydroxyproline a été fait 5 mois après l'administration d'I¹³¹, alors que les signes d'hyperthyroïdie s'étaient déjà notablement atténués. Le cas I.F. (24 mg/24 h.) est également une hyperthyroïdie ancienne, sous traitement au moment de l'étude et sans signes cliniques. Par contre les deux derniers cas pourraient être le sujet d'interminables discussions : E.B. (13 mg/24 h.) se présente cliniquement comme une hyperthyroïdie (indice de Wayne à 24), mais ni le P.B.I., ni l'épreuve de fixation thyroïdienne de l'I¹³¹ n'ont pu être faits en raison d'un traitement récent par des substances contenant de l'iode. Il en est de même pour E.F. (33 mg/24 h.) chez qui l'index de Wayne à 15 et un P.B.I. à 8,2 après un examen radiologique ayant nécessité l'injection d'un produit iodé, ne permettent pas de poser un diagnostic.

Nous avons comparé l'hydroxyprolinurie aux autres paramètres plus classiques de l'hyperfonction thyroïdienne : les symptômes cliniques subjectifs et objectifs ont été traduits en chiffres selon la méthode proposée par Wayne (79), qui attribue à chaque signe de l'affection un certain nombre de points (on admet qu'au-dessus de 19 points le diagnostic d'hyperthyroïdie est très probable, qu'il est exclu au-dessous de 11 et douteux entre 11 et 19). La recherche d'une atteinte osseuse a été très décevante car, pour des raisons techniques nous n'avons pas pu faire comme nous en avions l'intention des radiographies et une biopsie osseuse chez tous ces patients. Avec les éléments cliniques et biologiques que nous avons, nous avons cependant trouvé chez ces 15 sujets 3 patientes présentant une atrophie osseuse diffuse, dont le diagnostic a d'ailleurs été posé avant celui d'hyperthyroïdie dans le cas J.V. ; un autre patient présente sur une branche ischio-pubienne une hyperclarté localisée suspecte d'ostéolyse dont la nature et l'origine n'ont pu être déterminées ; en plus de ces lésions radiologiques, un autre patient présente une phosphatasémie alcaline trop élevée (R.R.) et une autre une hypercalciurie (E.B.), ce qui fait tout de même 6 patients chez lesquels on peut suspecter une atteinte osseuse.

Il faut remarquer aussi l'absence de parallélisme entre l'intensité de l'hyperthyroïdie appréciée par l'épreuve à l'I¹³¹ et l'hydroxyprolinurie, ce qui est un argument en faveur de la théorie selon laquelle ce paramètre refléterait l'atteinte osseuse, qui varie d'un cas à l'autre indépendamment de l'intensité de l'hyperthyroïdie, plutôt que l'activation du métabolisme général.

Les cas d'hyperthyroïdie de la littérature dans lesquels on a dosé l'hydroxyproline montrent tous une excrétion augmentée : Dull (9) rapporte 6 cas (79 à 440 mg/24 h.), Benoit également 6 cas (42,5 à 261 mg/24 h.),

Kivirikko 11 cas (44 à 166 mg/24 h.) et Klein un seul cas (164 mg/24 h.) (6, 32, 36). On n'y trouve donc aucun patient hyperthyroïdien excréant moins de 40 mg/24 h. comme c'est le cas dans notre étude, mais encore une fois il est bon de répéter que les 5 cas présentant une hydroxyprolinurie normale ou à peine augmentée ne sont pas des hyperthyroïdies certaines, mais soit des patients sous traitement (2 cas), soit des hyperthyroïdies non confirmées biologiquement.

Chez 4 patients, nous avons pu suivre l'évolution de la maladie après institution d'un traitement et constater une diminution ou une normalisation de l'hydroxyprolinurie en même temps que la régression des signes d'hyperthyroïdie.

Cas 1. — R... G., 1893, ♀. L'hydroxyprolinurie qui est à 60 mg/24 h. avant tout traitement passe à 25,5 mg/24 h. trois mois après le début d'un traitement par les antithyroïdiens et reste normale (22,5 mg/24 h.) un an après le début, coïncidant avec la disparition complète des symptômes d'hyperthyroïdie.

Cas 2. — R... R., 1942, ♂. Avant traitement, hydroxyprolinurie élevée à 78,5 mg/24 h. Normalisation presque complète à 45 mg/24 h. deux semaines déjà après thyroïdectomie subtotale.

Cas 3. — J... V., 1900, ♀. Avant traitement, hydroxyprolinurie élevée à 97 mg/24 h. Le 23.1.64, strumectomie. Une semaine plus tard, l'excrétion d'hydroxyproline est encore à 54 mg/24 h., six mois après, elle s'est normalisée à 20,5 mg/24 h. Lors d'un nouveau contrôle un an après l'opération, cette excrétion reste normale à 20,5 mg/24 h.

Cas 4. — E... B., 1941, ♀. Au moment du diagnostic, l'hydroxyprolinurie est très élevée à 154 mg/24 h. Trois mois après le début d'un traitement antithyroïdien (néo-mercazole), les signes d'hyperthyroïdie se sont atténués et l'hydroxyprolinurie a diminué à 99 mg/24 h.

En résumé, on peut considérer la mesure de l'hydroxyprolinurie dans l'hyperthyroïdie comme un test utile pour le diagnostic et l'appréciation du traitement, en particulier lorsque le dosage du P.B.I. et l'épreuve à l'I¹³¹ ne peuvent pas être faits.

11) RÉSUMÉ (tableau XI et fig. 7).

L'excrétion urinaire d'hydroxyproline est assez régulièrement augmentée dans la maladie de Paget même peu étendue, dans les métastases osseuses (inconstamment), dans l'hyperparathyroïdisme primaire avec lésions osseuses, dans l'acromégalie évolutive et dans l'hyperthyroïdie. En cas d'insuffisance rénale, l'excrétion urinaire des hypropeptides est entravée, ce qui empêche d'étudier par cette méthode les ostéopathies rénales. Dans l'ostéoporose simple par contre, l'hydroxyprolinurie est constamment normale.

DISCUSSION

1) L'hydroxyproline urinaire provient du collagène endogène.

Le collagène est avec l'élastine la seule substance de l'organisme contenant de l'hydroxyproline, mais si cet acide aminé constitue 13 à 14 % du poids du collagène (53), on n'en trouve que 2 % environ dans l'élastine (71), qui de plus est beaucoup moins répandue

TABEAU XI. — **Hydroxyprolinurie dans les ostéopathies.**
Cas personnels et revue de la littérature
Tableau récapitulatif

Affection	Auteurs (réf.)	Nombre de cas	Valeurs extrêmes mq/24 h	Moy. mq 24 h.
Maladie de Paget	Cas personnels ..	6	90 à 680	253
	Dull et coll. (9) ..	9	67 à 575	184
	Benoît et coll. (6) .	1	94	94
Hyperparathyroïdisme primaire	Cas personnels ..	4	57 à 84	69
	Dull et coll. (9) ..	1	99	99
	Klein et coll. (34-36)	4	20 à 83	-
Ostéopathie tumorale	Cas personnels ..	13	12 à 167,5	64
	Platt et coll. (59) .	17	13 à 189	70
	Rubegni et coll. (66)	10	39 à 99	68
	Klein et coll. (36)	8	75 à 99	72,5
Ostéoporose	Cas personnels ..	16	9 à 29	18
	Klein et coll. (36)	6	12,9 à 33	20
	Lenzi et coll. (37)	22 (?)	8 à 68	36
Acromégalie	Cas personnels ..	7	16 à 141	58
	Dull et coll. (9) ..	1	75,5	75,5
	Jasin et coll. (22) .	1	102	102
	Benoît et coll. (6) .	2	85 à 138	111,5
Hyperthyroïdie	Cas personnels ..	15	13 à 185	82
	Dull et coll. (9) ..	6	79 à 440	181
	Klein et coll. (36)	1	164	164
	Benoît et coll. (6) .	6	42,5 à 261	110
	Kivirikko et coll. (32)	11	44 à 166	76,3

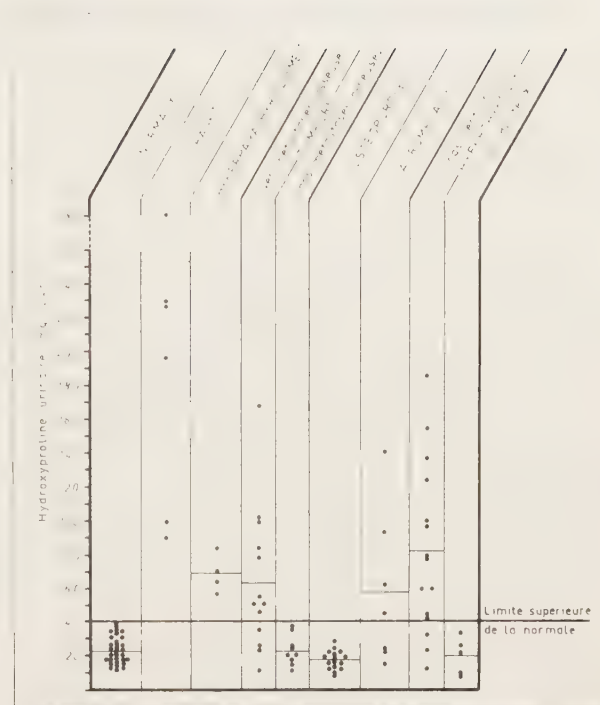


FIG. 7. — Excrétion urinaire d'hydroxyproline dans les ostéopathies
(Tableau récapitulatif. Cas personnels).

dans l'organisme que le collagène. On peut donc admettre que les hypropeptides urinaires, dont certains ont déjà été reconnus comme étant des fragments de la molécule de collagène (45) peuvent provenir soit de la dégradation du collagène endogène ou d'hypothétiques précurseurs contenant de l'hydroxyproline, soit de la digestion d'aliments riches en collagène ou en son produit de dégradation, la gélatine. En effet, la conception classique qui admettait une digestion complète des protéines jusqu'au stade d'acide aminé avant l'absorption dans l'intestin semble erronée, en tout cas en ce qui concerne le collagène, puisqu'une surcharge de gélatine *per os* est suivie de l'augmentation du taux sanguin et de l'excrétion urinaire non seulement de l'hydroxyproline libre, mais également des hypropeptides (62). La mesure de l'excrétion urinaire de l'hydroxyproline après surcharge orale de gélatine a d'ailleurs été utilisée pour apprécier l'absorption intestinale dans divers états pathologiques (75).

Une troisième éventualité théorique pour expliquer l'origine des hypropeptides urinaires : leur synthèse par le rein ou un autre organe à partir de pools circulants d'acides aminés libres est infirmée par l'absence d'augmentation des hypropeptides après administration d'hydroxyproline pure qui ne provoque qu'une excrétion accrue de la forme libre (61, 86).

Sous régime alimentaire pauvre en collagène et en gélatine, l'origine endogène de l'hydroxyproline urinaire ne fait aucun doute : le nourrisson à alimentation exclusivement lacto-végétarienne excrète des hypropeptides (58) et même chez l'adulte normal soumis à un régime complètement dépourvu d'hydroxyproline ou même totalement déprotéiné, on retrouve dans l'urine une quantité d'hypropeptides qui n'est pas significativement infé-

rieure à celle mesurée sous régime normal (86, 61, 9, 6). Pour augmenter nettement l'hydroxyprolinurie, il faut ajouter à la ration alimentaire quotidienne 20 à 30 g de gélatine, ce qui correspond à plus d'un kilo de beefsteak.

L'étude du métabolisme endogène du collagène a été réalisée dans plusieurs travaux par l'administration d'acides aminés marqués, dont on suit le destin dans l'organisme (50, 56, 71, 76, 12, 24, 25, 26). Les résultats de ces études ont montré que le collagène dans son ensemble était métaboliquement peu actif dans les conditions normales, avec un taux de renouvellement de plusieurs centaines de jours. Cependant la synthèse du collagène par les fibroblastes se fait à un rythme constant et doit être contre-balançée par des processus cataboliques qui sont probablement reflétés par l'excrétion basale d'hydroxyproline.

Dans certaines conditions, dont la plus étudiée est l'involution utérine du post-partum (18, 83, 84, 49), de grandes quantités de collagène sont détruites avec augmentation de l'hydroxyproline urinaire, mais malgré cela, les phénomènes cataboliques du collagène sont très mal connus, car il semble n'exister dans les tissus aucun enzyme protéolytique capable de dégrader cette substance (14, 54, 11). Il est cependant légitime de penser que l'enzyme en question n'a pas encore été isolé, ou bien que des variations inconnues du milieu extracellulaire sont capables de sensibiliser le collagène à des enzymes autrement inefficaces (5, 11).

Il est aussi intéressant de noter que les produits terminaux du catabolisme du collagène endogène et les substances résultant de la digestion intestinale du collagène et de la gélatine alimentaires semblent identiques, car on retrouve les mêmes hypropeptides dans l'urine après surcharge alimentaire et sous régime dépourvu d'hydroxyproline (45).

2) *L'hydroxyproline urinaire provient pour sa plus grande partie du collagène osseux.*

A part le syndrome de Marfan (68) et quelques cas isolés de sclérodémie et de polyarthrite rhumatoïde (86, 67), les seules affections qui s'accompagnent régulièrement ou fréquemment d'une hyperhydroxyprolinurie ont en commun une atteinte prédominante ou importante du squelette : maladie de Paget, hyperparathyroïdisme primaire, ostéomalacie, métastases osseuses. L'acromégalie et l'hyperthyroïdie s'accompagnent aussi de lésions osseuses, mais il est possible que l'hyperhydroxyprolinurie caractéristique des formes actives de ces maladies ne représente que l'action de l'hormone sécrétée en excès sur toutes les fractions du collagène.

D'autre part, comme l'ont montré Benoit et coll. (6), seules les hormones capables d'agir sur le tissu osseux peuvent expérimentalement augmenter l'excrétion urinaire de l'hydroxyproline.

Chez le sujet normal aussi, il est probable que la plus grande partie de l'hydroxyproline urinaire provienne du squelette : le tissu osseux renferme plus de la moitié du collagène de l'organisme et ce collagène osseux apparaît comme étant métaboliquement moins inerte que les autres fractions (51, 12). Klein admet que le collagène osseux contribue pour 70 à 80 % à l'excrétion urinaire d'hydroxyproline chez le sujet normal (35).

3) *L'hydroxyproline urinaire est le reflet du pool tissulaire de collagène soluble, métaboliquement actif.*

En plus de la forme insoluble, fibrillaire et métaboliquement inerte du collagène, il existe une autre fraction, soluble, plus abondante chez l'animal jeune et proportionnelle à l'intensité de la croissance (16, 81), qui représente au maximum 1 % du collagène total et qu'on peut extraire de la substance fondamentale des tissus conjonctifs au moyen de divers solvants (17, 19, 16, 54). Ce collagène soluble est constitué par des molécules jeunes, récemment synthétisées, qui s'agglomèrent progressivement jusqu'à former des fibres insolubles (21, 41, 54). L'efficacité des solvants utilisés pour l'extraction de ce collagène dépend de leur force ionique : plus celle-ci est grande, plus son action sur les liaisons intermoléculaires est marquée et plus la quantité de collagène extraite est importante, ainsi c'est au moyen d'un solvant très proche de l'eau distillée qu'on obtient les molécules les plus jeunes qui sont les moins agglomérées (21).

Ce rôle de précurseur biologique attribué au collagène soluble est presque universellement admis et a été confirmé par de nombreux travaux, en particulier en montrant qu'on pouvait obtenir *in vitro* des fibres colla-

gènes typiques, striées, à partir de solutions de précollagène (16, 27).

Du point de vue métabolique, le collagène soluble se comporte de façon très différente du collagène fibrillaire : il est très actif et son taux de renouvellement est comparable à celui des protéines sériques ou hépatiques (17). Cette dégradation continue du collagène soluble contrebalance la synthèse permanente par les fibroblastes. Beaucoup d'arguments sont en faveur de la théorie de Jackson (20) selon laquelle le collagène soluble serait la seule forme de collagène pouvant être dégradée de sorte que la première étape dans la destruction des fibres serait représentée par la dépolymérisation de celles-ci.

Cette théorie qui implique une formation accrue de collagène soluble aussi bien dans les processus anaboliques que dans les processus cataboliques rend bien compte des résultats obtenus dans ce travail : d'une part, nous observons une excrétion d'hydroxyproline augmentée qui s'associe à une hypercalciurie et à un taux normal de la phosphatase alcaline chez des patients présentant un tableau d'ostéopathie à prédominance destructrice comme un hyperparathyroïdisme primaire ou certaines formes d'hyperthyroïdie, et d'autre part cette hyperhydroxyprolinurie, particulièrement dans la maladie de Paget, peut s'accompagner d'une hyperphosphatémie alcaline et d'une calciurie normale.

Plusieurs autres arguments sont en faveur de la relation étroite existant entre le taux tissulaire du collagène soluble et l'excrétion urinaire d'hydroxyproline :

— chez l'enfant, l'excrétion urinaire d'hypro est proportionnellement plus élevée que chez l'adulte, de même que le taux tissulaire du collagène soluble (16, 81) ;

— en injectant à l'animal certaines substances lathyrogènes, tel le bêta-aminopropionitrile, on augmente à la fois le pool de collagène soluble et l'excrétion urinaire d'hydroxyproline (38, 43, 7, 69). Il faut noter également que ce lathyrisme expérimental ressemble sous beaucoup d'aspects au syndrome de Marfan chez l'homme, qui s'accompagne aussi d'une hyperhydroxyprolinurie (68) ;

— au cours de l'involution utérine du post-partum qui s'accompagne d'une légère augmentation de l'excrétion urinaire d'hypro, on peut mettre en évidence un accroissement du pool de collagène soluble dans le myomètre (84) ;

— en injectant à des rats de la proline- C^{14} et en comparant l'activité spécifique de l'hydroxyproline urinaire avec celle du collagène, Prockop et Lindsted (40, 63) ont remarqué une évolution parallèle de la radioactivité des hypropeptides urinaires et de la fraction soluble du collagène.

4) *L'hydroxyproline urinaire ne représente qu'une faible fraction de l'hypro provenant de la dégradation du collagène.*

En administrant à un sujet normal une forte dose orale de gélatine, on ne retrouve dans l'urine que 3 à 8,5 % de l'hydroxyproline ainsi ingérée (75). Au cours de l'involution utérine chez la femme après un

accouchement, période pendant laquelle environ 50 g de collagène vont être détruits en quelques jours, on n'observe qu'une faible augmentation de l'excrétion urinaire de l'hydroxyproline ne dépassant pas 30 % de la valeur normale (18, 49, 84). Ces deux observations laissent supposer que la dégradation du collagène se poursuit plus loin que le stade oligopeptides et acides aminés et que seule une petite fraction de l'hydroxyproline ainsi libérée passe dans l'urine.

Normalement on trouve dans le sérum humain un faible taux d'hydroxyproline de l'ordre de 0,8 à 1,2 microgramme/cc, constitué essentiellement par la forme libre de l'acide aminé (55, 32). Comme les autres acides aminés du filtrat glomérulaire, l'hydroxyproline libre est presque entièrement réabsorbée dans les tubules rénaux et subit d'autres processus cataboliques aboutissant à la formation d'urée, de NH_3 et de CO_2 (64, 85, 1, 13), car contrairement à presque tous les autres acides aminés, l'hydroxyproline n'est pas utilisable pour la synthèse protéique (72, 15, 46, 47, 74). L'hydroxyproline des scléroprotéines provient de la proline (73) qui subit une transformation en hydro alors qu'elle est liée à l'acide ribonucléique (57, 8, 39, 42).

Les hypropeptides par contre ne sont pas résorbés au cours de leur passage rénal et ils se retrouvent presque intégralement dans l'urine. Prockop (63) admet que 5 à 10 % seulement de l'hydroxyproline provenant de la dégradation du collagène endogène se retrouve dans l'urine sous forme d'hypropeptides et d'hydro libre, le reste étant catabolisé jusqu'au stade de CO_2 , de NH_3 et d'urée (fig. 8).

Il faut donc des modifications relativement grandes dans l'intensité de la dégradation catabolique du collagène pour entraîner une augmentation significative de la quantité d'hydroxyproline excrétée dans l'urine. L'excrétion normale de 20 à 40 mg/jour correspondrait ainsi à une destruction quotidienne de 1,5 à 5 g de collagène, ce qui représente en gros 1/1.000 du collagène total de l'organisme.

RESUME

Le collagène représente environ le tiers des protéines de l'organisme. Si l'aspect morphologique, la structure moléculaire et la composition chimique de cette substance sont assez bien connus, il subsiste encore des points obscurs en ce qui concerne son métabolisme. Il semble cependant que la plus grande partie du collagène, sa fraction insoluble fibrillaire, est métaboliquement inerte, alors que la fraction soluble, précurseur du collagène insoluble, est très active avec un taux de renouvellement comparable à celui des protéines plasmatiques.

Chimiquement, le collagène est la seule substance qui contient une quantité importante d'hydroxyproline (environ 13 % en poids), de sorte que la mise en évidence dans l'urine humaine normale de peptides contenant cet acide aminé a donné l'idée à plusieurs auteurs d'étudier l'hydroxyprolinurie chez les patients atteints de collagénoses ou d'affections intéressant le squelette, structure qui renferme plus de la moitié du collagène de l'organisme. Dans ce travail, nous avons dosé l'hydroxyproline urinaire chez 26 sujets adultes en bonne santé, chez 11 patients atteints d'une affection ne touchant pas le collagène et chez près d'une centaine d'autres présentant une ostéopathie. Les dosages ont été effectués par une nouvelle méthode simplifiée.

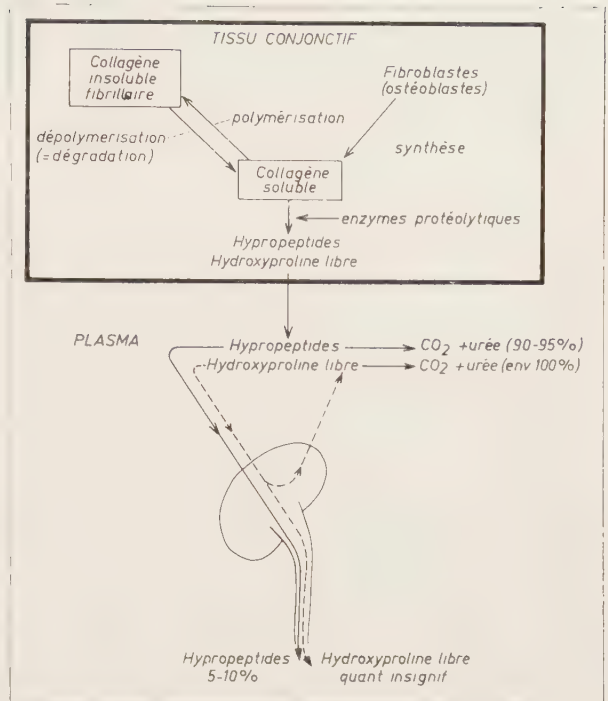


FIG. 8. — Signification de l'hydroxyprolinurie.

REMERCIEMENTS.

Je tiens à remercier ici tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail : mon Maître le D^r Bernard COURVOISIER qui en a proposé le sujet et m'a facilité la tâche par ses conseils avisés, les P^{rs} E. MARTIN (Policlinique Médicale Universitaire, Genève), F. WYSS (Service de Médecine Anna Seiler-Haus, Berne), R. MACH et A. MÜLLER (Clinique Thérapeutique, Genève) qui nous ont permis d'étudier l'excrétion urinaire d'hydroxyproline chez plusieurs de leurs patients, le D^r R. VUILLE et Mlle D. ROVARINO pour leur précieuse assistance technique, ainsi que tout le personnel de l'hôpital de la Chaux-de-Fonds grâce auquel cette étude a pu être faite dans un exceptionnel climat d'amitié et de collaboration.

Mes remerciements vont également à la Maison Ciba de Bâle pour son aide généreuse sans laquelle ce travail n'aurait pu être mené à bonne fin.

Chez les sujets des deux premiers groupes, l'excrétion moyenne d'hydroxyproline totale est de 23 mg/24 h. avec des variations individuelles de 11 à 38 mg/24 h. Dans le groupe des ostéopathies, on trouve des valeurs constamment augmentées dans la maladie de Paget (90 à 680 mg/24 h.) et l'hyperparathyroïdisme primaire avec lésions osseuses (57 à 84 mg/24 h.). Cette excrétion est également trop élevée dans la majorité des atteintes osseuses tumorales (12 à 167,5 mg/24 h. avec une moyenne de 64 mg/24 h.), des hyperthyroïdies (13 à 185 mg/24 h. avec une moyenne de 82 mg/24 h.) et des formes évolutives d'acromégalie (25 à 141 mg/24 h. avec une moyenne de 74 mg/24 h.). Par contre, dans l'ostéoporose simple et dans les deux cas de maladie de Lobstein que nous avons étudiés, l'hydroxyprolinurie est constamment normale.

Chez plusieurs patients, l'hyperhydroxyprolinurie a diminué ou s'est corrigée après traitement de la maladie causale.

Sous régime pauvre en collagène, l'hydroxyproline urinaire, dont la plus grande partie est sous forme de peptides à courte chaîne provient de la dégradation du collagène endogène, et plus particulièrement du collagène soluble, qui représente aussi bien le précurseur de la forme insoluble que la première étape de la dégradation des fibres.

A part le syndrome de Marfan et quelques cas isolés de

scélérodermie et de polyarthrite rhumatoïde, les seules affections qui s'accompagnent régulièrement ou fréquemment d'une hyperhydroxyprolinurie sont les ostéopathies caractérisées par d'importants remaniements

L'hydroxyproline excrétée dans l'urine ne représente cepen-

dant qu'une petite fraction du collagène dégradé (estimée à 5-10 %), le reste étant catabolisé jusqu'au stade de CO_2 et d'urée, de sorte que seules des modifications relativement grandes dans le comportement métabolique du collagène sont capables d'augmenter de façon significative l'hydroxyprolinurie.

SUMMARY

Collagen represents one third of the protein of the organism : more than a half of it is found in the skeleton. Chemically, this protein is characterised by its high content of hydroxyproline, an amino acid which is also seen in the urine, mainly attached to oligopeptides, which represent the terminal products of catabolic breakdown of endogenous and alimentary collagen.

Normally, hydroxyproline in the urine of the adult is less than 40 mg/24 hrs (11 to 38 mg/24 hrs with an average of 23 mg/24 hrs).

This work is based on the estimation of urinary hydroxyproline in various primary affections of the skeleton, of neoplastic and hormonal affections with bony lesions. An increased urinary excretion of hydroxyproline is found in Paget's Disease, Primary Hyperparathyroidism with osseous lesions, most of the neoplastic affections, hyperthyroidism and acromegaly. On the other hand, the excretion is normal in osteoporosis.

By means of a diet deficient in collagen and gelatin, it can be shown that hydroxyproline excreted in the urine is derived from endogenous collagen, but these urinary hydropeptides only represent a small fraction of collagen breakdown, so that relatively major alterations in the metabolic behaviour of this protein is necessary for the hydroxyprolinuria to be increased in a significant manner.

RESUMEN

El colágeno que representa la tercera parte de las proteínas del organismo se halla por más de la mitad en el esqueleto. Desde el punto de vista químico, esta proteína se va caracterizando sobre todo por elevada cantidad de hidroxiprolina, ácido aminado hallado también en la orina principalmente bajo forma unida a oligopéptidos representando los productos terminales de la degradación catabólica del colágeno endógeno y alimenticio.

Normalmente, en el adulto, la hidroxiprolinuria es inferior a 40 mg/24 h (11 a 38 mg/24 h, con una media de 23 mg/24 h).

El presente trabajo estudia la excreción urinaria de hidroxiprolina en diversas afecciones primitivas de esqueleto y en enfermedades tumorales o endocrínicas con afectación ósea. Una excreción urinaria de hidroxiprolina aumentada es hallada en la enfermedad de Paget, en el hiperparatiroidismo primario con lesiones óseas, en la mayoría de las afecciones tumorales, en la hipertiroidia y la acromegalia evolutiva. En cambio la excreción resulta normal en la osteoporosis.

No cabe ninguna duda de que bajo régimen pobre en colágeno y en gelatina, la hidroxiprolina excretada en la orina proceda de la degradación del colágeno endógeno, pero tales hidropéptidos urinarios sólo representan una pequeña fracción del colágeno degradado de tal modo que son necesarias unas modificaciones relativamente importantes en el comportamiento metabólico de dicha proteína para que la hidroxiprolinuria esté aumentada de modo significativo.

ZUSAMMENFASSUNG

Mehr als die Hälfte des Kollagens, das ein Drittel der Proteine des Organismus ausmacht, befindet sich im Skelett. Vom chemischen Standpunkt charakterisiert sich dieses Protein vor allem durch seinen hohen Gehalt an Hydroxyprolin, einer Aminosäure, die man auch im Harn findet, und zwar besonders in der Bindung an Oligopeptide, welche die Endprodukte des katabolen Abbaues des endogenen und des durch die Nahrung zugeführten Kollagens darstellen.

Normalerweise liegt die Hydroxyprolinurie beim Erwachsenen unter 40 mg/24 Std. (sie beträgt 11-38 mg pro 24 Stunden ; der Durchschnittswert ist 23 mg/24 Std.).

Diese Arbeit befasst sich mit der Ausscheidung von Hydroxyprolin durch den Harn bei verschiedenen primären Affektionen des Skelettes und bei tumoralen oder endokrinen Leiden mit Knochenaffektion. Eine erhöhte Hydroxyprolin-Ausscheidung durch den Harn findet man auch bei der Pagetschen Krankheit, bei primären Hyperparathyroidismus mit Knochenläsionen, bei den meisten Tumoralaffektionen sowie bei Hyperthyroidie und evolutiver Akromegalie. Bei Osteoporose hingegen ist die Ausscheidung normal.

Es besteht kein Zweifel, dass bei kollagen- und gelatinearmer Ernährung das durch den Harn ausgeschiedene Hydroxyprolin vom Abbau des endogenen Kollagens herrührt, doch stellen diese Hydropeptide im Harn nur einen kleinen Teil des abgebauten Kollagens dar, so dass verhältnismässig gross Veränderungen im Stoffwechselverhalten diese Proteins nötig sind, damit die Hydroxyprolinurie eine wesentliche Steigerung erfahre.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADAMS E., GOLDSTONE A. — Hydroxyproline metabolism. *J. biol. Chem.*, 1960, 235, 3492.
2. ASBOE-HANSEN G. — Hormonal effects on connective tissue. *Physiol. Rev.*, 1958, 38, 446.
3. BATES W. K., MAC GOWEN J., TALMAGE R. V. — Influence of parathyroids on plasma hydroxyproline levels. *Endocrinology*, 1962, 71, 189.
4. BEKHOR I. J., BAVETTA L. A. — Studies on determination of hydroxyproline. *Analyt. Chem.*, 1961, 33, 1807.
5. BENDITT E. P., ARASE M. — An enzyme in mast cells with properties like chymotrypsin. *J. exp. Med.*, 1959, 110, 451.
6. BENOIT F. L., THEIL G. B., WATTEN R. H. — Hydroxyproline excretion in endocrine disease. *Metabolism*, 1963, 12, 1073.
7. BOLOGNANI L., PONSETTI I. V. — Extractable collagen in the fracture callus of normal and aminoacetile-treated rats. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1962, 109, 509.
8. DAUGHADAY W. H., MARIZ I. K. — The formation of free hydroxyproline by rat cartilage « in vivo ». *J. biol. Chem.*, 1962, 237, 2831.
9. DULL Th., HENNEMANN P. H. — Urinary hydroxyproline as an index of collagen. *New Engl. J. Med.*, 1963, 268, 132.
10. FOLLIS R. H. jr. — Skeletal changes associated with hyperthyroidism. *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 1953, 92, 405.
11. FRANKLAND D. M., WYNN C. H. — The degradation of acid-soluble collagen by rat-liver preparations. *Biochem. J.*, 1962, 85, 276.
12. GERBER G., GERBER G., ALTMAN K. I. — Turnover of collagen labeled with proline- C^{14} in young rats. *J. biol. Chem.*, 1960, 235, 2653.
13. GERBER G., GERBER G., ALTMAN K. I. — Some interrelated aspects of proline and hydroxyproline metabolism. *Nature (Lond.)*, 1960, 185, 767.
14. GRANT N. H., ALBURN H. E. — Collagen solubilization by mammalian proteinases. *Arch. Biochem.*, 1960, 89, 262.
15. GREEN N. M., LOWTHER D. A. — Formation of collagen hydroxyproline in vitro. *Biochem. J.*, 1959, 71, 55.
16. GROSS J. — Studies on the formation of collagen. *J. exp. Med.*, 1958, 107, 247.
17. HARKNESS R. D., MARKO A. M., MUIR H. M., NEUBERGER A. — Metabolism of collagen and other proteins of skin of rabbits. *Biochem. J.*, 1954, 56, 558.
18. HARKNESS R. D., MORALEE B. E. — The time, course and route of loss of collagen from the rat's uterus during post-partum involution. *J. Physiol. (Lond.)*, 1956, 132, 502.
19. JACKSON D. S., FESSLER J. H. — Isolation and properties of a collagen soluble in salt solution at neutral pH. *Nature (Lond.)*, 1955, 176, 69.
20. JACKSON D. S. — The formation and removal of collagen. *Biochem. J.*, 1957, 65, 277.
21. JACKSON D. S., BENTLEY J. P. — On significance of extractable collagen. *J. biophys. biochem. Cytol.*, 1960, 7, 37.
22. JASIN H. E., FINK C., SMILEY W. S., ZIFF M. — Effects of growth hormone on total urinary hydroxyproline. *Clin. Res.*, 1962, 10, 34.
23. JASIN H. E., FINK C., WISE W., ZIFF M. — Relationship between urinary hydroxyproline and growth. *J. clin. Invest.*, 1962, 41, 1928.
24. KAO K. Y. T., HILKER D. M., MCGAVACK T. H. — Connective tissue. IV. Comparison of synthesis and turnover of proteins in tissues of rats. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1961, 106, 121.
25. KAO K. Y. T., HILKER D. M., MCGAVACK T. H. — Connective tissue. V. Comparison of synthesis and turnover of collagen and elastin in tissues of rat at several ages. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1961, 106, 335.
26. KAO K. Y. T., HOCH H., VERNIER C. M., MCGAVACK T. H. — Metabolism of collagen in bones of the young rats. *Fed. Proc.*, 1962, 21, 168.
27. KEECH M. K. — The formation of fibrils from collagen solutions. IV. Effect of mucopolysaccharide and nucleic acids; an electron microscope study. *J. biophys. biochem. Cytol.*, 1961, 9, 193.
28. KEISER H. R., SJOERDSMA A. — Effect of thyroid hormone on collagen metabolism. *J. clin. Invest.*, 1962, 41, 1371.
29. KEISER H. R., GILL J. R., SJOERDSMA A., BARTER F. — Relation between urinary hydroxyproline and parathyroid function. *J. clin. Invest.*, 1964, 43, 1073.
30. KIBRICK A. C., HASHIRO C. C., SAFIER L. B. — Hydroxyproline peptides of urine in arthritic patients and controls on a collagen free diet. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1962, 109, 473.
31. KIVIRIKKO K. I., KOIVUSALO M., LAITINEN O., LIESMAA M. — Effect of thyroxine on the hydroxyproline in rat urine and skin. *Acta physiol. scand.*, 1963, 57, 462.
32. KIVIRIKKO K. I., KOIVUSALO M., LAITINEN O., LAMBERG B. A. — Hydroxyproline in the serum and urine of patients with hyperthyroidism. *J. clin. Endocr.*, 1964, 24, 222.
33. KLEIN L., CURTISS P. H. jr. — Effect of parathyroid extract upon the urinary excretion of peptides hydroxyproline. *Fed. Proc.*, 1962, 21, 206.
34. KLEIN L., ALBERTSEN K., CURTISS P. H. jr. — Urinary hydroxyproline in hyperparathyroidism. *Metabolism*, 1962, 11, 1023.
35. KLEIN L., CURTISS P. H. jr. — Urinary hydroxyproline as an index of bone metabolism. In *Dynamic studies of metabolic bone disease*. 1964, Blackwell, Oxford.
36. KLEIN L., LAFFERTY F. W., PEARSON O. H., CURTISS P. H. jr. — Correlation of urinary hydroxyproline, serum alkaline phosphatase and skeletal calcium turnover. *Metabolism*, 1964, 13, 272.
37. LENZI F., RAVENNI G., RUBEGNI M., DEL GIOVANE L. — The significance of urinary hydroxyproline in osteoporosis. *Panminerva med.*, 1963, 5, 155.
38. LEVINE C., GROSS J. — Alterations in state of molecular aggregation of collagen induced in chick embryos by beta-aminopropionitrile. *J. exp. Med.*, 1959, 110, 771.
39. LEVINE M. — Conversion of proline to hydroxyproline in rat skin in vitro. *Fed. Proc.*, 1962, 21, 169.
40. LINDSTEDT S., PROCKOP D. J. — Isotopic studies on urinary hydroxyproline as evidence for rapidly catabolized forms of collagen in the young rat. *J. biol. Chem.*, 1961, 236, 1399.
41. LOWTHER D. A., GREEN N. M., CHAPMAN J. A. — Morphological and chemical studies of collagen formation. *J. biophys. biochem. Cytol.*, 1961, 10, 373.
42. MANNER G., GOULD B. S. — Collagen biosynthesis: the formation of an S-RNA-hydroxyproline complex. *Fed. Proc.*, 1962, 21, 169.
43. MARTIN G. R., MERGENHAGEN S. E., PROCKOP D. J. — Influence of scurvy and lathyrism on hydroxyproline excretion. *Nature (Lond.)*, 1961, 191, 1008.
44. MECHANIC G., SKUPP S. J., SAFIER L. B., KIBRICK A. C. — Isolation of two peptides containing hydroxyproline from urine of a patient with rheumatoid arthritis. *Arch. Biochem.*, 1960, 86, 71.
45. MEILMAN E., URIVETZKY M., RAPOPORT C. — Urinary hydroxyproline peptides. *J. clin. Invest.*, 1963, 42, 40.
46. MITOMA C., SMITH T. E. — In vitro incorporation of proline- C^{14} as hydroxyproline- C^{14} in collagen. *Fed. Proc.*, 1957, 16, 222.
47. MITOMA C., SMITH T. E., FRIEDBERG F., RAYFORD C. R. — Incorporation of hydroxyproline into tissue proteins by chick embryos. *J. biol. Chem.*, 1959, 234, 78.
48. MITOMA C., SMITH T. E., DAVIDSON J. D., UDENFRIEND S., DA COSTA F. M., SJOERDSMA A. — Improvements in methods for measuring hydroxyproline; applications to human urine. *J. Lab. clin. Med.*, 1959, 53, 970.
49. MORRIONE T. C., SEIFTER S. — Alteration in the collagen content of the human uterus during pregnancy and post-partum involution. *J. exp. Med.*, 1962, 115, 357.
50. NEUBERGER A., PERRONE I. C., SLACK H. G. B. — The relative metabolic inertia of tendon collagen in the rat. *Biochem. J.*, 1951, 49, 199.
51. NEUBERGER A., SLACK H. G. B. — The metabolism of collagen from liver, bone, skin and tendon in the normal rat. *Biochem. J.*, 1953, 53, 47.
52. NEUMAN R. E., LOGAN M. A. — The determination of hydroxyproline. *J. biol. Chem.*, 1950, 184, 299.
53. NEUMAN R. E., LOGAN M. A. — Determination of collagen and elastin in tissues. *J. biol. Chem.*, 1950, 186, 549.
54. OREKHOVITCH V. N., SHPIKITER V. O., MAZUROV V. I., KOUNINA O. V. — Procollagènes: classification, métabolisme, action des protéinases. *Bull. Soc. Chim. biol. (Paris)*, 1960, 42, 505.
55. OYE I. — The amount of free hydroxyproline in human blood serum. *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, 1962, 14, 259.
56. PERRONE J. C., SLACK H. G. B. — The metabolism of collagen from skin, bone and liver in the normal rat. *Biochem. J.*, 1951, 49, 72.
57. PETERKOFKY B., UDENFRIEND S. — Conversion of proline- C^{14} to peptide bound hydroxyproline- C^{14} in a cell-free system from chick embryo. *Biochem. biophys. Res. Commun.*, 1961, 6, 184.
58. PLAQUEET R., BISERTE C., BOULANGER P. — Acides aminés et polypeptides des milieux biologiques. VIII. Formes combinées de proline, d'hydroxyproline et de glycolle dans l'urine humaine. *Bull. Soc. Chim. biol. (Paris)*, 1960, 42, 393.
59. PLATT W. D., DOOLITTLE L. H., HARTSHORN J. W. — Urinary hydroxyproline excretion in metastatic cancer of bone. *New Engl. J. Med.*, 1964, 271, 287.

60. PROCKOP D. J., UDENFRIEND S. — A simple method for the analysis of hydroxyproline in tissues and urine. *Analyt. Biochem.*, 1960, 1, 228.
61. PROCKOP D. J., SJOERDSMA A. — Significance of urinary hydroxyproline in man. *J. clin. Invest.*, 1961, 40, 843.
62. PROCKOP D. J., KEISER H. R., SJOERDSMA A. — Gastrointestinal absorption and renal excretion of hydroxyproline peptides. *Lancet*, 1962, 527.
63. PROCKOP D. J. — Isotopic studies on collagen degradation and the urine excretion of hydroxyproline. *J. clin. Invest.*, 1964, 43, 453.
64. RADHAKRISHNAN A. N., MEISTER A. — Conversion of hydroxyproline to pyrrole-2-carboxylic acid. *J. biol. Chem.*, 1957, 226, 559.
65. ROGERS C. J., KIMMEL J. R., HUTSCHIN M. E., HARPER H. A. — A hydroxyproline method of analysis for a modified gelatin in plasma and urine. *J. biol. Chem.*, 1954, 206, 553.
66. RUBEGNI M., RAVENNI G., DEL GIOVANE L. — Aumento dell'eliminazione urinaria dell'idrossiprolina nei processi osteolitici. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1962, 38, 877.
67. RUBEGNI M., RAVENNI G., DEL GIOVANE L. — L'eliminazione urinaria dell'idrossiprolina nell'artrite reumatoide. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1962, 38, 879.
68. SJOERDSMA A., DAVIDSON J. D., UDENFRIEND S., MITOMA C. — Increased excretion of hydroxyproline in Marfan's syndrome. *Lancet*, 1958, 2, 994.
69. SMILEY J. D., YEAGER H. — Collagen metabolism in lathyrism : site of beta-aminopropionitrile action. *Fed. Proc.*, 1962, 21, 167.
70. STEGEMANN H. — Mikrobestimung von Hydroxyprolin mit Chloramin-T und p-dimethylaminobenzaldehyde. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.*, 1958, 311, 41.
71. STEIN W. H., MILLER E. G. — Composition of elastin. *J. biol. Chem.*, 1938, 125, 599.
72. STETTEN M. R., SCHOENHEIMER R. — The metabolism of l-proline studied with the aid of deuterium and isotopic nitrogen. *J. biol. Chem.*, 1944, 153, 113.
73. STETTEN M. R. — Some aspects of metabolism of hydroxyproline studied with aid of isotopic nitrogen. *J. biol. Chem.*, 1949, 181, 31.
74. STONE N., MEISTER A. — Biosynthesis of collagen hydroxyproline. Studies with tritiated proline. *Fed. Proc.*, 1962, 21, 414.
75. THEIL G. B., BENOIT F. L., WATTEN R. H. — An oral gelatin-xylose test for estimating pancreatic proteolytic activity. *Amer. J. dig. Dis.*, 1963, 8, 1008.
76. THOMPSON R. C., BALLOU J. E. — Studies of metabolic turnover with tritium as a tracer. *J. biol. Chem.*, 1956, 223, 795.
77. TROLL W., CANNAN R. K. — A modified photometric ninhydrin method for the analysis of amino- and iminoacids. *J. biol. Chem.*, 1953, 200, 803.
78. VUILLE R. — (A paraître).
79. WAYNE E. J. — Clinical and metabolic studies in thyroid disease. *Brit. med. J.*, 1960, 1, 1.
80. WESTALL R. G. — Amino-acids and other ampholytes of urine : unidentified substances excreted in normal human urine. *Biochem. J.*, 1955, 60, 247.
81. WIRTSCHAFER Z. T., BENTLEY J. P. — The influence of age and growth rate on the extractable collagen of skin of normal rat. *Lab. Invest.*, 1962, 11, 316.
82. WISS O. — Über eine Mikrobestimung des Oxyprolins in Blut und Harn. *Helv. chim. Acta*, 1949, 32, 149.
83. WOESSNER J. F. — Collagen degradation in involuting uterus. *Fed. Proc.*, 1959, 18, 461.
84. WOESSNER J. F. — Catabolism of collagen and non-collagen protein in the rat uterus during post-partum involution. *Biochem. J.*, 1962, 83, 304.
85. WOLF G., BERGER C. R. A. — The metabolism of hydroxyproline in the intact rat ; incorporation of hydroxyproline into protein and urinary metabolites. *J. biol. Chem.*, 1958, 230, 231.
86. ZIFF M., KIBRICK A., DRESNER E., GRIBETZ H. J. — Excretion of hydroxyproline in patients with rheumatic and non-rheumatic diseases. *J. clin. Invest.*, 1956, 35, 579.

